

EVALUACIÓN DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA PROFILAXIS DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Óscar Díaz García
Prof Dr. Jose Antonio Romero Garrido
Convocatoria de Junio

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

ÍNDICE

Resumen	3
Introducción y antecedentes	3
• Aproximación a los nuevos anticoagulantes orales	3
• Fundamentos fisiopatológicos de las indicaciones de los ACOD	4
Objetivos y metodología	7
Resultados y discusión	9
• Evaluación de la eficacia y utilidad	9
• Evaluación de la seguridad	13
• Evaluación de uso en la práctica clínica	16
Conclusiones	19
Bibliografía	20

**TODOS LOS CONTENIDOS GRÁFICOS
(INFOGRAFÍAS, TABLAS Y GRÁFICAS
ESTADÍSTICAS) SON CONTENIDO ORIGINAL
DE ÓSCAR DÍAZ GARCÍA.**

Estos materiales se encuentran bajo una licencia
CC y podrán utilizarse citando su autoría.



RESUMEN

Los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) constituyen desde 2008 una alternativa terapéutica a los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina), sobre los que aportan ciertas ventajas como una pauta posológica más sencilla, menor riesgo de interacciones potenciales y mayor seguridad.

En 2018, cerca ya de la introducción de los EFG, se encuentran grandes diferencias de consumo entre unos y otros. También hay diferencias sustanciales entre las principales indicaciones para las que fueron evaluados en ensayo clínico y las que realmente se dan en la práctica clínica.

Dentro de las similitudes entre sí, apixabán se postula como fármaco preferido del grupo, no obstante, aún no existen ensayos clínicos que hayan comparado directamente estos fármacos entre sí.

APROXIMACIÓN A LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Desde el año 2008 comenzaron a autorizarse los nuevos anticoagulantes orales (NACO), término que recientemente ha sido sustituido por anticoagulantes orales directos (ACOD¹). Este grupo de fármacos se denomina de esta manera por actuar directamente sobre la cascada de coagulación (figura 1). Apixabán, edoxabán y rivaroxabán son inhibidores del factor Xa, mientras que dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina. Los ACOD suponen una alternativa terapéutica a los anticoagulantes orales clásicos, también llamados antagonistas de la vitamina K (AVK), acenocumarol y warfarina.

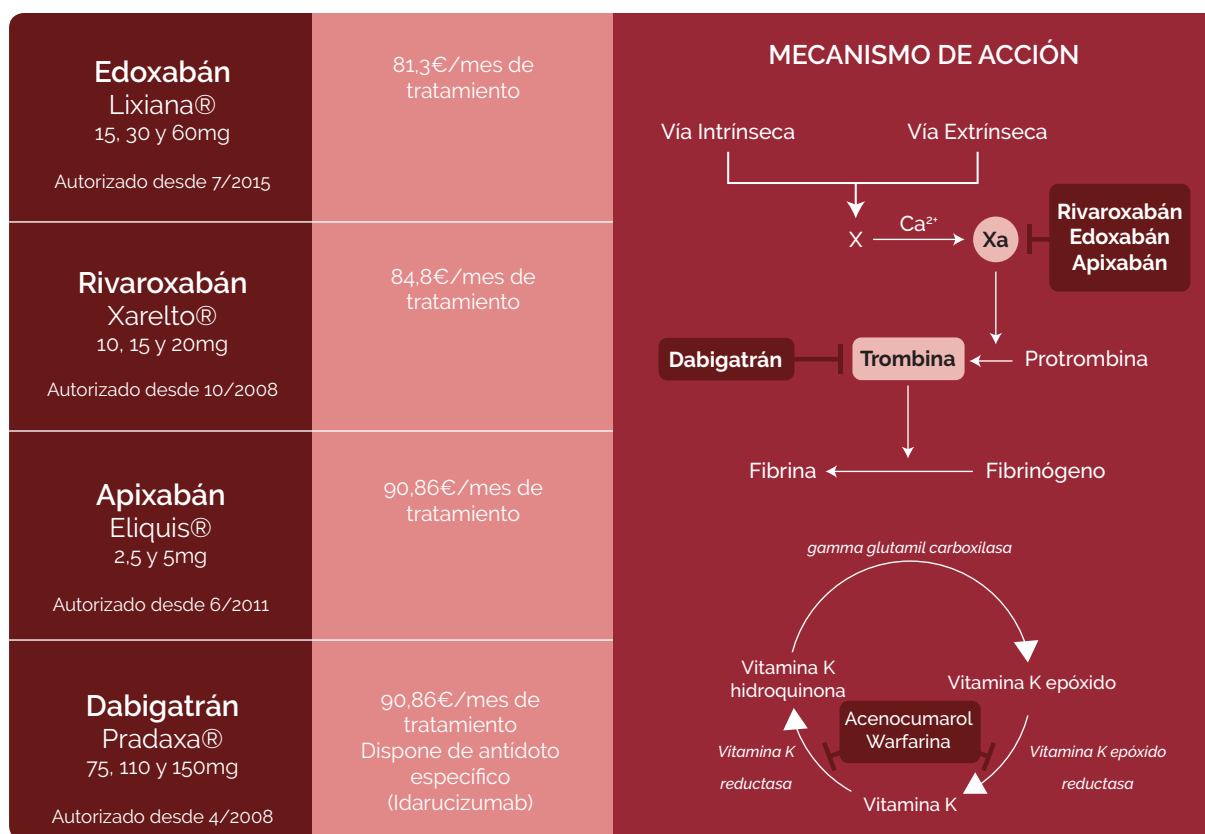


Figura 1: ACOD; Mecanismo de acción y características comerciales. Precios tomados de Medimecum 2017.

Todos ellos son los principales integrantes del tratamiento profiláctico ambulatorio de los eventos tromboembólicos de cualquier índole. Dentro de la ficha técnica (FT) de los ACOD, se recogen específicamente como indicaciones:

- Profilaxis de eventos tromboembólicos postquirúrgicos en cirugía de rodilla y cadera - **Apixabán, edoxabán y dabigatrán**
- Prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular (FANV) - **Apixabán, edoxabán, dabigatrán**
- Prevención de los síndromes coronarios agudos (SCA) en combinación con antiagregantes plaquetarios - **Rivaroxabán**
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y prevención de sus recurrencias - **Apixabán, edoxabán, dabigatrán**

FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LAS INDICACIONES DE ACOD

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (TVP Y TEP)

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) comprende dos entidades, la TVP y el TEP.

En la formación de trombos desempeña un papel esencial la participación de uno más factores de la *triada de Virchow*, constituida por hipercoagulabilidad, estasis venosa y cambios en la pared vascular (tabla 1). El riesgo de ETE aumenta en pacientes sometidos a cirugía mayor, y en aquellos hospitalizados por procesos médicos agudos. En España la mortalidad a los 3 meses es del 2,2%².

Se define como TEP la oclusión parcial o total del lecho vascular pulmonar por trombos originados en más del 80% de los casos en el sistema venoso de las extremidades inferiores. Este evento tiene una mortalidad del 10-17% a los 3 meses, no obstante este valor es difícil de estimar dado que sólo un 30% de los enfermos son diagnosticados en vida³.

El impacto del evento embólico depende de múltiples variables como el grado de oclusión de los vasos, mecanismos compensadores y función cardiopulmonar, sin embargo, el estado hemodinámico en el momento del episodio, es considerado actualmente el factor pronóstico más importante³.

En la farmacoterapia de la ETE puede diferenciarse un tratamiento anticoagulante de fase aguda, basado fundamentalmente en la fibrinólisis del trombo a través de heparinas y activadores del plas-

	Factor de riesgo	OR
Hipercoagulabilidad	Edad >40años	1-2
	Quimioterapia	2-9
Lesión vascular	TVP/TEP previo	2-9
	Venas varicosas	1-2
Estasis venosa	Postoperatorio (prótesis de cadera o rodilla, lesión medular, trauma mayor), postración por enfermedad	>10
	ACV con parálisis	2-9
	Reposo en cama >3días, obesidad, sedentarismo	1-2

Tabla 1. Triada de Virchow y factores de riesgo asociados al desarrollo de TEP. Modificado de Ferreras Rozman, Medicina Interna 17ed³.

minógeno, y un tratamiento anticoagulante profiláctico para evitar las recurrencias, constituido por anticoagulantes orales y ocasionalmente HBPM.

EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS POSTQUIRÚRGICOS

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de TVP y TEP, la cirugía mayor, ortopédica y traumatológica, posee un riesgo de tromboembolismo muy elevado (40-60% en ausencia de tratamiento profiláctico²), motivo por el cuál es necesario anticoagular al paciente.

FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente, se estima una prevalencia del 1-2% en la población general y un 8,5% de la población mayor de 60 años¹. En los pacientes que la padecen, el riesgo de tromboembolismo sistémico y especialmente ictus, se ve incrementado 5 veces.

Electrocardiográficamente es una taquicardia supraventricular (TSV), de QRS estrecho (<0,12s) y ritmo irregular (variación constante del RR), que destaca por ausencia de ondas P que son sustituidas por ondas F (pequeñas ondas irregulares sobre la línea base del EKG).

El tratamiento de la FA engloba dos líneas:

- El control del ritmo cardíaco a través de cardioversión eléctrica o farmacológica.
- El control de la frecuencia cardíaca cuando la reversión a ritmo sinusal aún no se ha podido realizar o ha fracasado.

Debido al alto riesgo trombótico, en paralelo a estas dos líneas debe existir siempre una terapia anticoagulante (salvo contraindicación expresa). En la figura 2 se han recogido los conceptos básicos de esta patología y la implicación y objetivos de la terapia anticoagulante.

El flutter auricular, es otra TSV muy común que comparte cierta similitud con la FA, y aunque el riesgo trombótico sea menor⁴, el tratamiento anticoagulante sigue el mismo esquema. Además también es relativamente frecuente que ambos tipos de arritmias coexistan.

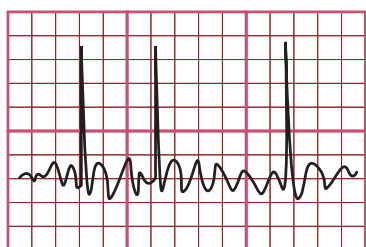
SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Los síndromes coronarios agudos (SCA) constituyen la fase aguda de la enfermedad. Este término se emplea para describir la sintomatología resultado de la rotura de la placa de ateroma, trombosis intravascular y obstrucción de la perfusión del tejido miocárdico.

La clasificación clásica de los SCA se realiza en función del segmento ST (con o sin elevación). La incidencia de los SCA es de 1/80-170 individuos/año³, siendo un 30% infartos agudos de miocardio (IAM) con elevación del ST (IAMCEST), un 50% infartos de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) y un 20% anginas inestables³.

Los anticoagulantes son una pieza clave en el tratamiento farmacológico junto a antiagregantes, betabloqueantes, calcioantagonistas, nitratos, IECA, ARA-II y antagonistas de la aldosterona.

FIBRILACIÓN AURICULAR



EKG de FA Gruesa

FISIOPATOLOGÍA

Ocurre por presencia de focos ectópicos en las venas pulmonares o alrededores que crean circuitos de reentrada a nivel de la aurícula izquierda. Los síntomas más habituales son palpitaciones, disnea y molestias torácicas.

CLASIFICACIÓN

Paroxística: 2 ó más episodios de duración menor a 7 días que se suelen resolver espontáneamente

Persistente: Duración superior a 7 días, raramente se resuelve por sí sola

Permanente: Imposible restablecer el ritmo sinusal, las medidas se limitan al control de la FC

OBJ. TERAPÉUTICOS

Control de la FC: Mediante betabloqueantes, calcioantagonistas, digoxina y amiodarona. Permite un llenado ventricular adecuado.

Un control estricto de la FC es peor que uno laxo con $FC < 110$ lpm en reposo.

Control del ritmo: Por medio de antiaritmicos: Flecinida, sotalol, propafenona y amiodarona si no hay cardiopatía estructural y amiodarona o dofetilida si hay disfunción ventricular.

La cardioversión farmacológica (CVF) es menos eficaz que la cardioversión eléctrica (CVE).

TERAPIA ANTICOAGULANTE

El riesgo anual de ictus secundario a FA se ha estimado en 1,5% en pacientes de 50 a 59 años y 23,5% en aquellos de 80 a 89 años.

El riesgo de tromboembolismo se estima a través de la escala CHA₂DS₂VASc. Con una puntuación de 0p ó 1p puede antiagregarse con AAS o valorar anticoagular si 1p, 2p ó más requieren anticoagulación.

La FA de más de 48h de evolución, de duración desconocida o cuando existan como factores de riesgo estenosis mitral o antecedentes de tromboembolismo (TE), requerirá anticoagulación 3-4 semanas o realización de ecocardiografía transesofágica (ETE) para descartar presencia de coágulos en la aurícula izquierda hasta la realización de la CVE, ya que la reversión a ritmo sinusal se asocia a mayor riesgo de TE. Esta anticoagulación deberá mantenerse otras 4 semanas tras la CVE.

La CVE urgente en una situación de inestabilidad hemodinámica no requiere anticoagulación.

CHA₂DS₂VASc

C	Insuficiencia cardiaca	1p
H	Hipertensión	1p
A2	Edad >75 años	2p
D	Diabetes mellitus	1p
S2	Infarto o TE previo	2p
V	Enfermedad Vascular	1p
A	Edad 65-74 años	1p
Sc	Sexo femenino	1p

Figura 2: Conceptos básicos de la FA y objetivos de la terapia anticoagulante

OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo *evaluar los ACOD a nivel de eficacia y utilidad terapéutica, seguridad y uso en la práctica clínica.*

Todos los resultados obtenidos de las comparaciones han sido representados de forma cuidada para *estimular e impulsar el interés del lector* por unos contenidos que de por sí se entiende que resulten tediosos por su complejidad y monotonía.

MÉTODOS

Para evaluar los ACOD en cada uno de los niveles (eficacia, seguridad y uso) se ha utilizado una metodología específica que se detalla a continuación.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Ensayos clínicos

Se ha elaborado una base de datos en Excel con todos los ensayos clínicos (EECC) de ACOD para los que existiesen resultados publicados en ClinicalTrials.gov, un total de 35 ensayos a día 1 de febrero de 2018 (momento en el que fueron recopilados los datos). Para cada EC se han incluido las variables: Principio activo a ensayar, principio activo control, objetivo del estudio, muestra de la población a estudio, edad media de la población, incidencia de eventos tromboembólicos durante el ensayo y el grado de significación estadística.

Revisión bibliográfica

De forma complementaria se ha elaborado una revisión sistemática en NCBI PubMed para todos aquellos estudios en los que se comparasen ACOD entre sí, dado que actualmente no se han realizado EECC que reúnan estas características.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Ensayos clínicos

Se ha realizado una búsqueda de meta-análisis en NCBI PubMed centrados en evaluar la seguridad a través de la incidencia de hemorragias.

Ficha técnica

Se han revisado todas las fichas técnicas de los ACOD, así como otros fármacos relacionados, con el objetivo de analizar las posibles diferencias entre sí. Para ello se ha utilizado el CIMA (Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS).

Revisión bibliográfica

Dado que por sus características, los ensayos clínicos no representan de forma objetiva las condiciones del uso en la práctica clínica normal, se ha realizado una búsqueda de estudios clínicos complementarios con el objetivo de determinar si existen discrepancias significativas.

También se han buscado revisiones de las potenciales interacciones farmacológicas para evaluar diferencias con ficha técnica y establecer de forma más detallada su grado de relevancia clínica.

EVALUACIÓN DEL USO

Prescripciones en la práctica clínica

Para evaluar el uso en la práctica clínica de estos fármacos, se ha realizado un estudio observacional descriptivo de las prescripciones en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). Se ha utilizado la herramienta Farhos de prescripción electrónica para consultar todas las prescripciones tanto históricas como vigentes de los ACOD (dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán y apixabán) y principios activos relacionados más comunmente empleados en la profilaxis de fenómenos tromboembólicos (acenocumarol, enoxaparina, AAS y clopidogrel). Esta búsqueda histórica se ha remontado en el tiempo hasta el límite máximo permitido por el programa (180 días previos al día actual), lo que ha permitido registrar la evolución de las prescripciones mes a mes para cada uno de los fármacos de octubre de 2017 a marzo de 2018. Para estudiar con más detalle en qué situaciones se han prescrito estos ACOD (requieren visado de inspección), se ha procedido a construir una base de datos contemplando algunos de los factores de riesgo que con más frecuencia requieren anticoagulación [antecedentes de TVP, TEP, FA, ACV y cardiopatía isquémica (CI)], así como la antiagregación simultánea al tratamiento anticoagulante y la edad y sexo del paciente. Para este propósito se ha considerado una muestra representativa un total de 100 prescripciones, la cual se ha obtenido de un muestreo aleatorio estratificado con las prescripciones totales desde el 1 de Enero de 2018 (4 edoxabán, 19 dabigatrán, 29 rivaroxabán y 48 apixabán). Para cada prescripción se ha procedido a realizar una búsqueda exhaustiva en la historia clínica del paciente a través de HCIS. Por motivos de confidencialidad todos los datos personales han sido eliminados del anexo que se presenta junto a este trabajo. En su lugar se ha asignado a cada paciente estudiado un código identificador aleatorio.

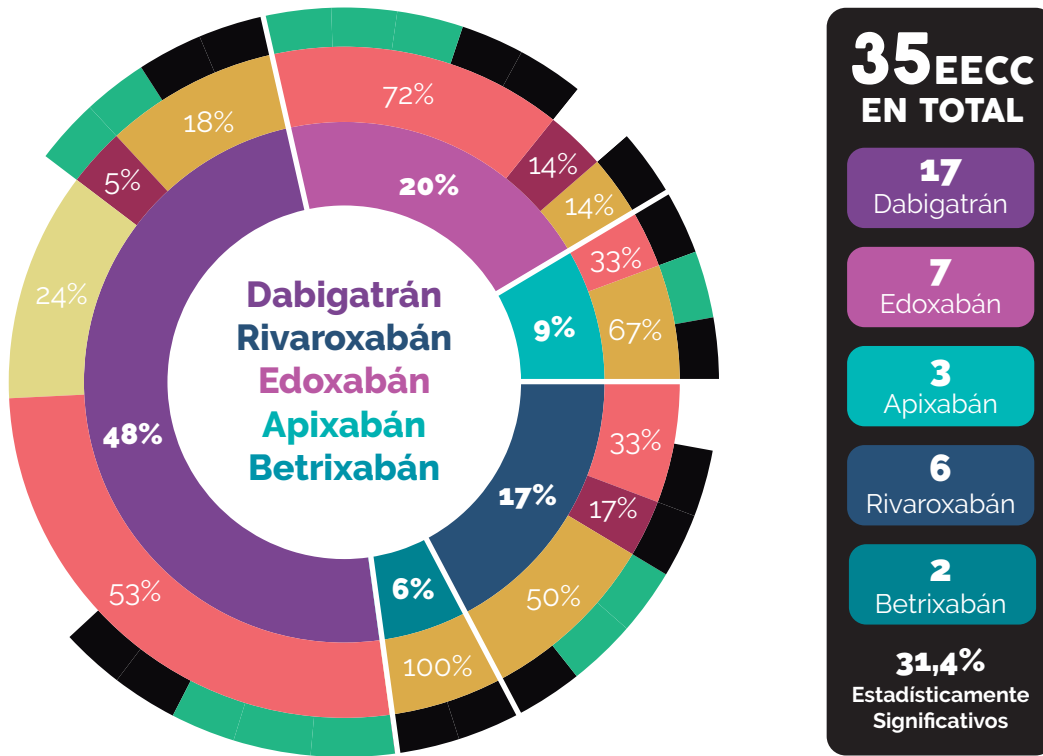
Todas las gráficas, tablas y representaciones de los resultados han sido elaboradas con Adobe Illustrator CC 2018.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y UTILIDAD

Para evaluar la eficacia se ha utilizado la *incidencia de eventos tromboembólicos* como variable principal para establecer comparaciones entre los distintos fármacos sujetos a esta revisión. La utilidad terapéutica se ha evaluado atendiendo al espectro de indicaciones, polivalencia y restricciones de uso.

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE ACOD SEGÚN ENSAYOS CLÍNICOS

Actualmente 35 ensayos clínicos de ACOD poseen resultados publicados en ClinicalTrials.gov (17 para dabigatrán, 7 edoxabán, 6 rivaroxabán, 3 apixabán y 2 betrixabán). Destaca la cantidad de ensayos en dabigatrán sobre el resto de principios activos, lo que en parte se explica porque fue el primero en ser autorizado (abril de 2018). Esta diferencia tan significativa podría constituir una sólida eviden-



- Ensayos relacionados con fenómenos tromboembólicos postquirúrgicos
- Ensayos para la evaluación de incidencia de tromboembolismos
- Ensayos para la evaluación de la seguridad o farmacocinética
- Ensayos relacionados con fenómenos tromboembólicos en FA y otras TSV
- Resultados estadísticamente significativos VS Control
- Resultados estadísticamente NO significativos VS Control
- El ensayo no evaluó el principio activo VS un Control

Figura 3: Representación de los ensayos clínicos de ACOD en ClinicalTrials.gov para los que existen resultados publicados.

cia en favor del su uso sobre el resto de ACOD por la variedad de situaciones en las que ha sido ensayado. Dado que estos resultados no son extrapolables a la práctica clínica, se ha diseñado un estudio (páginas 16-18) para evaluar la correlación de estos EECC con la utilización real de estos fármacos.

Por otra parte es muy interesante destacar que en los EECC en los que los ACOD han obtenido resultados estadísticamente significativos a su favor, han sido evaluados utilizando como control placebo o HBPM a dosis bajas. Esto permite afirmar que por norma general los ACOD no son más eficaces que HBPM (a dosis equiparables) en la profilaxis de eventos tromboembólicos. Una situación similar ocurre al comparar la eficacia de los ACOD con los AVK, nuevamente los resultados tampoco son estadísticamente significativos.

En la figura 3 se ha representado en un gráfico los resultados de la revisión de los 35 EECC. En este gráfico existen tres niveles (gráfico de sectores triple):

- Primer nivel (anillo interno): Refleja la proporción de EECC para cada uno de los fármacos.
- Segundo nivel (anillo medio): Categoriza la naturaleza y proporción de esos EECC.
- Tercer nivel (anillo más externo): Muestra si esos ensayos han obtenido resultados estadísticamente significativos en comparación con el principio activo control.

El TEP, dada su baja incidencia en comparación con otros eventos tromboembólicos, no ha sido evaluado de forma individual en casi ningún EC. Por este motivo en la figura 4 se representa todo el conjunto de tromboembolismos. Actualmente hay varios EECC en curso (Fase III) para evaluar la eficacia de los ACOD en la profilaxis de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer⁵, situación en la que las HBPM son de elección.

PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE AVK Y ACOD SEGÚN FICHA TÉCNICA

COMPATIBILIDAD CON OTROS FÁRMACOS Y SITUACIONES ESPECIALES

Al revisar exhaustivamente las fichas técnicas de dabigatrán, edoxabán, apixabán, rivaroxaban y acenocumarol, se observan claras similitudes en las propiedades de todos ellos, y más aún si sólo comparamos los ACOD entre sí. Todas las relaciones más importantes entre estos anticoagulantes y otros fármacos relevantes, ha sido recogida en la tabla 2.

Pese a que a golpe de vista se observa con claridad que las diferencias son escasas, y que las puedan existir, es probable que en gran medida se deban al estilo de redacción de la ficha técnica, sí que hay algunas particularidades que merecen ser comentadas aparte:

- **RIVAROXABÁN:** Es el único ACOD que ha sido evaluado en EC para su compatibilidad con antiagregantes plaquetarios, resultando seguro en combinación con AAS, clopidogrel y ticlopidina. También es el único en el que la combinación con HBPM no ha demostrado una prolongación del tiempo de protrombina.
- **INHIBIDORES/INDUCTORES CYP3A4:** Suponen la principal interacción de los ACOD. Debe tenerse en cuenta que sólo los inhibidores potentes (azoles e inhibidores de proteasa de VIH) suponen una combinación absolutamente contraindicada. En combinación con inhibidores

moderados debe valorarse el beneficio/riesgo de cada caso. Las combinaciones de ACOD con inductores parecen más aceptables, no obstante la ficha técnica de rivaroxabán se muestra tajante en este sentido y las cataloga como contraindicaciones absolutas. Por otra parte el dabigatrán, que no se metaboliza por CYP, está absolutamente contraindicado en combinación con inhibidores e inductores potentes de la isoforma 3A4, porque algunos de estos mismos también tienen efectos análogos sobre la glucoproteína-P, de la cual el dabigatrán sí es sustrato.

- **ACENOCUMAROL:** Destaca por una amplia experiencia de uso, lo que se traduce en rara contraindicación absoluta (excepto embarazo) y muchas situaciones de valoración individual del beneficio/riesgo.
- **POBLACIÓN DE EDAD AVANZADA:** En este grupo los ACOD (a excepción de dabigatrán), presentan claras ventajas de uso, ya que en comparación con los AVK, el control de la hemostasia es mucho más estable y las interacciones farmacológicas menos numerosas, lo que evita la necesidad de una supervisión médica tan frecuente.

	Antitrombóticos	Heparinas	Trombolíticos	AINE	Antidepresivos	Inh CYP3A4*	Ind CYP3A4**	Insuf. Hepática	Insuf. Renal	>75 años	Embarazo	Lactancia
Apixabán	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Edoxabán	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Rivaroxabán	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Dabigatrán	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Acenocumarol	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

*Se consideran sólo los inhibidores potentes de esta enzima como antimicóticos azólicos (Ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) y los inhibidores de proteasa de VIH (ritonavir).

**Se consideran sólo los inductores potentes de esta enzima como fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o hipérico.

Información procedente de Ficha Técnica en CIMA - AEMPS

- Compatible
- Precaución/Contraindicación relativa
- Contraindicación absoluta
- ACOD
- Fármacos
- AVK
- Situaciones especiales

Tabla 2: Compatibilidad de ACOD y acenocumarol con otros fármacos y empleo en situaciones especiales.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO; ASPECTO CLAVE PARADÓJICO

Los ACOD presentan dos ventajas incuestionables sobre los AVK:

- Tienen una pauta posológica constante que evita la complejidad de la administración por dosis total semanal (DTS), un factor que facilita mucho el cumplimiento en pacientes de edad avanzada o con dificultades cognitivas. Este grupo de pacientes es justamente el principal consumidor de estos fármacos.
- También proporcionan un control estable de la hemostasia, lo que evita los controles frecuentes por el médico de atención primaria (MAP).

En base a estas características, previsiblemente se esperaría una adherencia al tratamiento superior en comparación con los AVK, sin embargo, varios estudios han demostrado que ocurre justamente lo opuesto^{6,7}. Este paradójico resultado se puede explicar por los siguientes motivos:

- La complejidad de la posología de los AVK, aunque resulte molesta para el paciente, obliga a llevar un control más exhaustivo y evita esta pérdida de la adherencia.
- Los controles de INR en atención primaria favorecen un mayor cumplimiento. Además suponen una ocasión para hacer seguimiento de la patología del paciente.
- Al no tratarse de un tratamiento sintomático, existe *per se* una mayor propensión a la baja adherencia.
- El coste de los ACOD es desproporcionadamente superior al de los AVK, y aunque se encuentren financiados por el sistema nacional de salud (SNS), supone un elemento diferencial clave para precipitar la pérdida de cumplimiento.
- Dentro de los ACOD, en aquellos con pauta de toma única al día (rivaroxabán y edoxabán) se esperaría por norma general un mejor cumplimiento que en aquellos que requieren dosis cada 12 horas (apixabán y dabigatrán). No obstante en un estudio realizado por Xiaoxi Yao et al⁶ con objeto de comprobar esta hipótesis, fue apixabán el ACOD con tasa de cumplimiento más alta.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

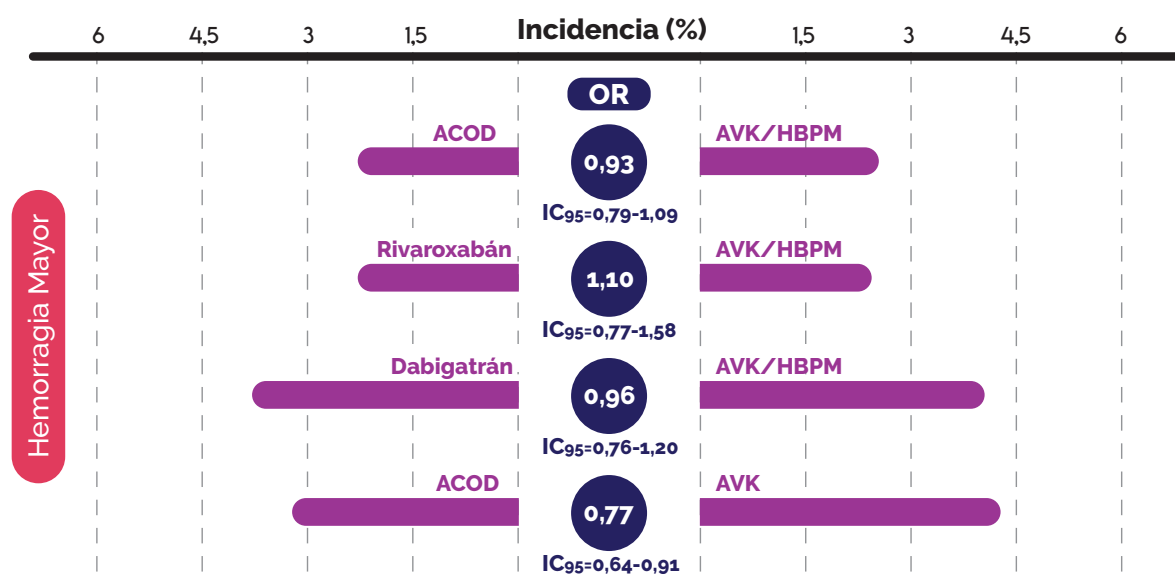
Para evaluar la seguridad se ha utilizado la *incidencia de hemorragias* como variable principal para establecer comparaciones entre los distintos fármacos sujetos a esta revisión.

Las hemorragias se clasifican en distintos grados atendiendo a su repercusión clínica:

- Mayor: Causa la muerte, provoca descenso acusado de la hemoglobina, requiere transfusión, de localización retroperitoneal, intracraneal, intraespinal o intraocular, requiere cese de tratamiento u hospitalización.
- Clínicamente relevante: Hematomas espontáneos de extensión $>25\text{cm}^2$ ó $>100\text{cm}^2$ si son secundarios a un traumatismo, epistaxis o gingivorragia de duración $>5\text{min}$, hematuria macroscópica, sangre en heces, y cualquier hemorragia establecida así por el investigador.
- Menor: Que no cumpla los criterios anteriores.

ANÁLISIS DE LA SEGURIDAD DE ACOD SEGÚN ENSAYOS CLÍNICOS

Los EC realizados, muestran escasas diferencias en la incidencia de reacciones hemorrágicas entre ACOD y otros fármacos. La hemorragia mayor, es la reacción adversa de mayor importancia, y por este motivo se encuentra bien documentada para todos los EECC realizados. Los resultados para estos EECC han sido recogidos en las figuras 4 y 5.



Representación de la incidencia de hemorragia mayor según comparaciones evaluadas en EECC.
Datos tomados de Sadar et al¹¹.

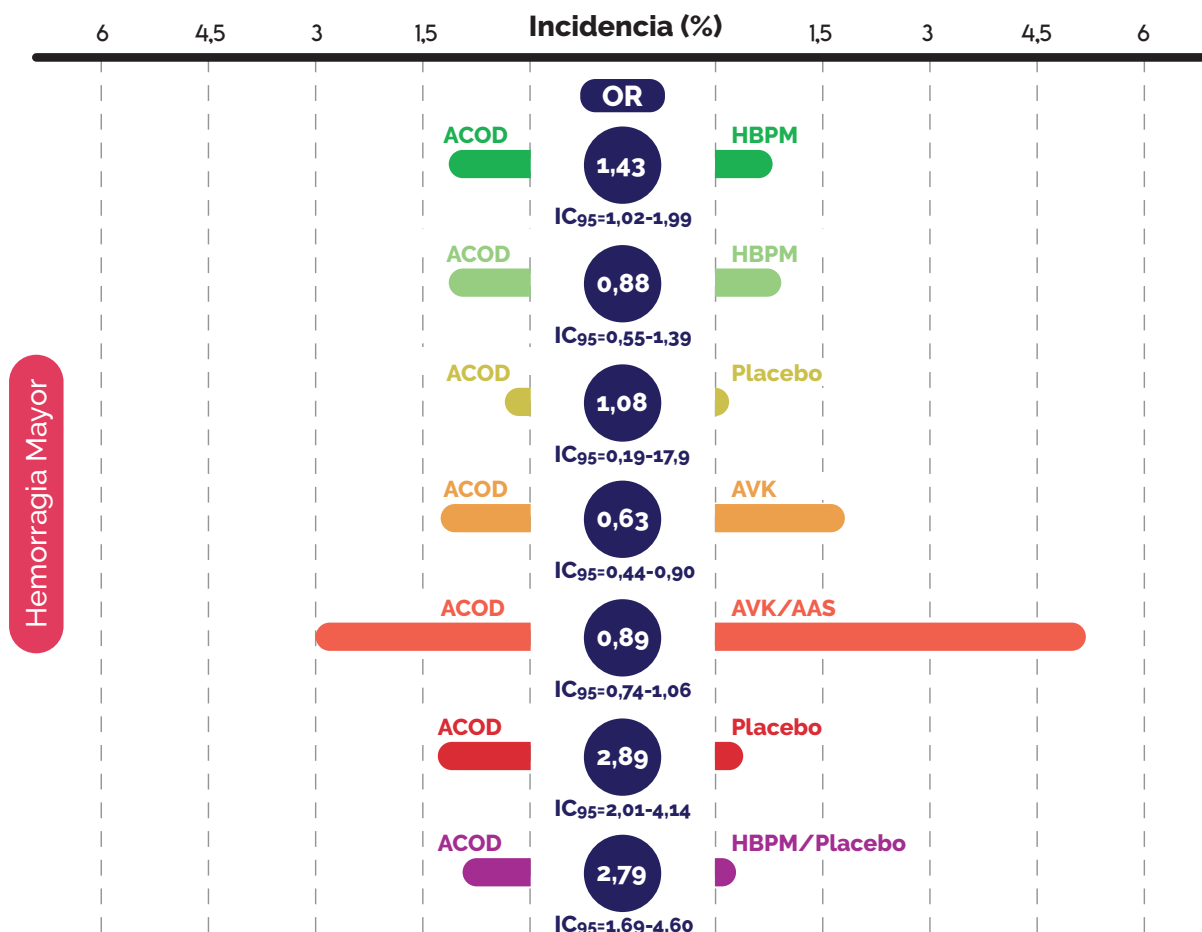
Los ACOD, globalmente comparados con AVK y HBPM en condiciones de EC **no muestran diferencias significativas** en la incidencia de hemorragia mayor.

La comparación global de ACOD vs AVK sí que muestra una **diferencia significativa** en la reducción del riesgo de hemorragia.

Figura 4: Representación de la incidencia de hemorragia mayor en las comparaciones realizadas en EECC

Aún así, no se han evaluado en EC los distintos ACOD directamente entre sí, por lo que las conclusiones obtenidas por extrapolación de los resultados individuales en diferentes ensayos, prácticamente no tienen validez científica.

Un caso especial es el del apixabán, único ACOD que ha demostrado diferenciarse del resto por un riesgo de hemorragia significativamente inferior a otros ACOD, AVK y HBPM. En estudios clínicos ha sido evaluado con rivaroxabán y AVK demostrando un riesgo de hemorragia significativamente



En la tromboprofilaxis tras artroplastia de cadera, aunque globalmente los ACOD no reducen el riesgo de hemorragia mayor de forma significativa, **Apixabán** comparado de forma individual sí que lo consigue¹¹. Datos tomados de Sadar et al¹¹.

La incidencia de hemorragias, aunque es un parámetro crucial para evaluar la seguridad de estos fármacos, medida en EC difiere sensiblemente de la práctica clínica habitual.

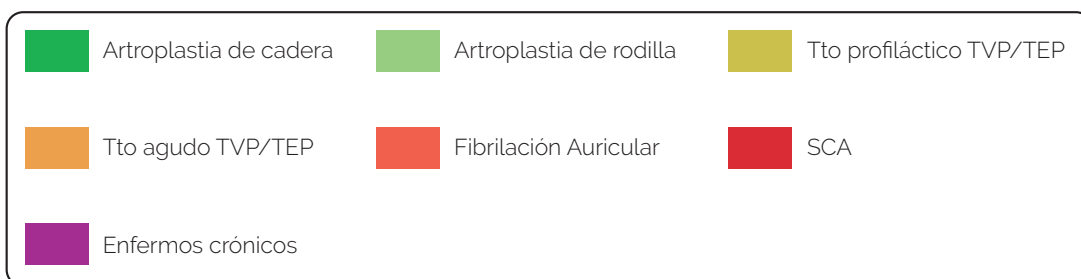


Figura 5: Representación de la incidencia de hemorragia mayor por indicación en las comparaciones realizadas en EECC

inferior al primero y muy significativamente inferior al segundo⁸. Este hallazgo podría suponer una clara ventaja comercial respecto a sus competidores.

INTERACCIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Aunque en ficha técnica se registran numerosas interacciones, en la práctica clínica tan sólo resultan potencialmente relevantes cuatro de ellas⁹:

- **Amiodarona:** Aunque no es un inhibidor potente de la glucoproteína-P, es un antiarrítmico ampliamente utilizado para la cardioversión farmacológica de TSV en las que el tratamiento concomitante con anticoagulantes es obligado. Por tanto la posibilidad de que coincidan en el régimen farmacoterapéutico es alto.
- **Fluconazol:** Inhibidor potente del CYP3A4. El beneficio/riesgo no es asumible.
- **Rifampicina y fenitoína:** Han demostrado alterar de forma relevante las concentraciones plasmáticas de ACOD⁹.

Dentro de las interacciones farmacocinéticas registradas con mayor frecuencia, el 68% de ellas incrementan las concentraciones plasmáticas de ACOD, y el 32% la reducen¹⁰.

Las interacciones farmacodinámicas más frecuentes ocurren con ISRS (80%) y AINE (8,5%)¹⁰.

Los IBP reducen la absorción del dabigatrán un 30%, un hecho que clínicamente no resulta especialmente relevante¹⁰.

ANTÍDOTOS Y SITUACIONES ESPECIALES

Idarucizumab es un anticuerpo monoclonal antídoto específico de dabigatrán y único actualmente comercializado. La carencia de antídotos específicos para el resto de ACOD y el alto coste de idarucizumab en comparación otros antídotos (tabla 3) supone una clara desventaja respecto a los AVK.

En insuficiencia renal, dabigatrán está contraindicado con $FG < 30 \text{ mL/min}$, mientras que con los inhibidores del factor Xa este umbral se amplía hasta $FG < 15 \text{ mL/min}^1$. Se considera adecuado realizar una analítica al año para monitorizar la función renal¹. En los inicios de tratamiento con apixabán y edoxabán, también deberá asegurarse de que exista una correcta función hepática¹.

Los ACOD, al tener una semivida más corta, se pueden suspender 48h antes de la cirugía siempre que la función renal está conservada¹.

Intox. AVK		Intox. Dabigatrán	Intox. Otros ACOD	
Vitamina K1	Octaplex®	Idarucizumab	FEIBA®	NOVOSEVEN®
INR > 5	(CCPi)	Si hemorragia vital	(CCPa)	(Factor VIIa)
Vía I.M ó I.V	Si hemorragia vital		Pueden administrarse si hemorragia vital. No experiencia en este uso.	
si hemorragia vital				
2,93€	271-489€	3178€	455-850€	639-3062€

Tabla 3: Antídotos principales en la intoxicación por anticoagulantes orales. Precios tomados de Medimecum 2017.

EVALUACIÓN DE USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

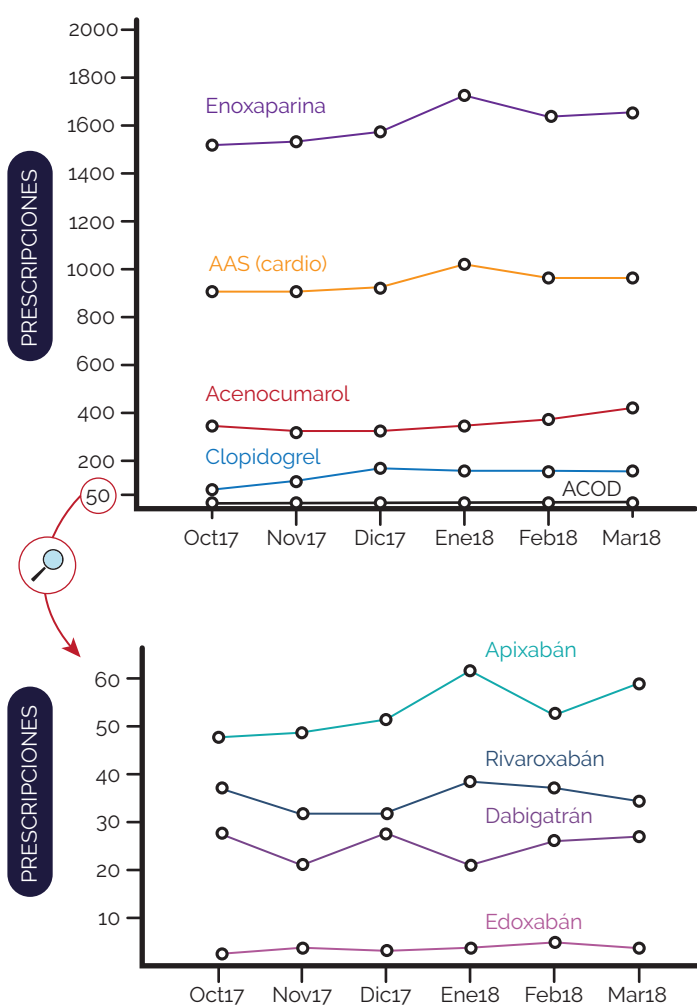
Para poder establecer una correlación entre las conclusiones “teóricas” de los EECC y el uso real en la práctica clínica, se ha propuesto la elaboración de un estudio observacional descriptivo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Este estudio, aunque limitado por la reducida muestra de 100 pacientes, permite reflejar de forma muy aproximada algunas características del uso de ACOD a día de hoy en España.

También debe señalarse que debido a la diferente prevalencia de estas patologías, las conclusiones obtenidas sólo son aplicables al uso general de estos fármacos.

USO COMPARATIVO DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS DE LA HEMOSTASIA

En la figura 6 se ha ilustrado el histórico de prescripciones mes a mes en el último semestre en el HGUGM. Se observa que individualmente el uso es constante y que no hay cambios de tendencia apreciables en su utilización en estos últimos 6 meses.



Registro de las prescripciones históricas de ACOD mes a mes desde Octubre 2017 a Marzo 2018.

Para comparar el uso de ACOD se han utilizado como principios activos comparadores la **Enoxaparina**, **Acenocumarol**, **Clopidogrel** y **AAS** (únicamente utilizado con fines antiagregantes y no analgésicos, antiinflamatorios, o antipiréticos).

Dado que la utilización de estos otros fármacos comparadores es claramente superior a la de los ACOD, en la gráfica de abajo a la izquierda se ha representado ampliada la región de la escala más próxima al 0 para poder comparar individualmente el uso de los ACOD entre sí.

Figura 6: Prescripciones históricas Octubre 2017-Marzo 2018 de los principales fármacos anticoagulantes/antiagregantes

Si comparamos las prescripciones medias totales de todos los ACOD (117) con acenocumarol (373), se obtiene una relación aproximada 1:3. Estos resultados, aunque resultan sorprendentes por ser más igualados de lo esperado, se deben en gran medida a la sustitución del acenocumarol por enoxaparina, ya sea debido a intervenciones quirúrgicas o por las situaciones clínicas de los pacientes. Por tanto, este ratio de utilización no es extrapolable más allá del contexto hospitalario.

Estableciendo una comparación directa entre las prescripciones de ACOD, destaca una diferencia abrumadora entre edoxabán, prácticamente no utilizado, y apixabán, líder incuestionable en uso. Rivaroxabán y dabigatrán se ubican en una zona intermedia del rango, siendo la utilización de rivaroxabán claramente superior.

No sorprende el uso de edoxabán, ya que ha sido el último ACOD en ser autorizado (7/2015). Además, al no haber presentado en EECC ninguna ventaja selectiva sobre el resto de ACOD, y estar en clara desventaja respecto a la experiencia de uso de sus competidores, parece difícil que en el futuro pueda colocarse como referente del grupo.

Dabigatrán es el claro “perdedor” de los ACOD, en primer lugar, porque el número de prescripciones no es el que se esperaría para el líder indiscutible en número de EECC, porque aún siendo autorizado en 2008 junto a rivaroxabán, la experiencia de uso hasta la llegada de apixabán en 2011 no ha sido suficiente para ubicarle en el top de uso, además, tiene más limitaciones en su empleo que ningún otro ACOD por su pauta posológica de dos tomas al día, contraindicación en $FG < 30 mL^1$ y contraindicación absoluta en la FA valvular¹. A todo ello hay que añadir que durante el estudio realizado, fue el único ACOD que por intolerancia o no cumplimiento del objetivo terapéutico tuvo que ser sustituido por otro ACOD (15,8% de los casos en los cuáles siempre fue reemplazado por apixabán).

Apixabán es el ACOD líder indiscutible de uso. La significativamente menor incidencia de hemorragias que el resto de competidores, le ha otorgado una ventaja selectiva crucial para ubicarle a día de hoy en el top de prescripciones, todo ello aún teniendo como desventaja la pauta posológica de dos tomas al día. Además, apixabán va a ser el primer ACOD cuya patente expirará primero (2019), lo que podría impulsar un desmarque absoluto del consumo respecto al resto de ACOD con la llegada de los EFG.

Rivaroxabán es un fármaco que sigue la estela de apixabán, no obstante es difícil saber cómo va a verse afectado cuando existan EFG de apixabán, y posteriormente de él mismo, ya que la patente expira en 2020.

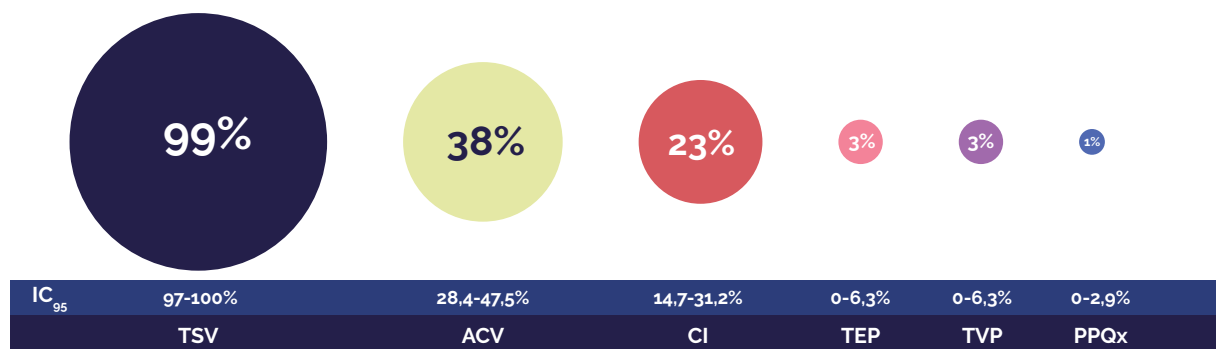


Figura 7: Comorbilidades presentes en pacientes con prescripciones de ACOD

ANÁLISIS DE LAS PRINCIPALES INDICACIONES DE LOS ACOD

Todas las comorbilidades registradas han sido representadas en la figuras 7 y 8. Para visualizar las relaciones entre los conjuntos, se ha utilizado un diagrama de Venn. Adicionalmente se constató una antiagregación simultánea a la terapia anticoagulante en 15 casos (15%, IC₉₅ 8-21,9%).

De esta evaluación se concluye que:

- La prevención de eventos tromboembólicos en TSV es la indicación por excelencia, 99 casos (99%, IC₉₅ 97-100%), mientras que tan sólo en un paciente (1%, IC₉₅ 0-2,94%) se encontró la indicación de profilaxis de tromboembolismos postquirúrgicos.
- La coexistencia de otros factores de riesgo además de TSV, 48 casos (48%, IC₉₅ 38,2-57,7%), es una causa muy importante para motivar la prescripción de ACOD. Esto se debe a que la sustitución de AVK por ACOD (en el marco del SNS) debe estar justificada por la obtención de un valor añadido¹ (tabla 4).

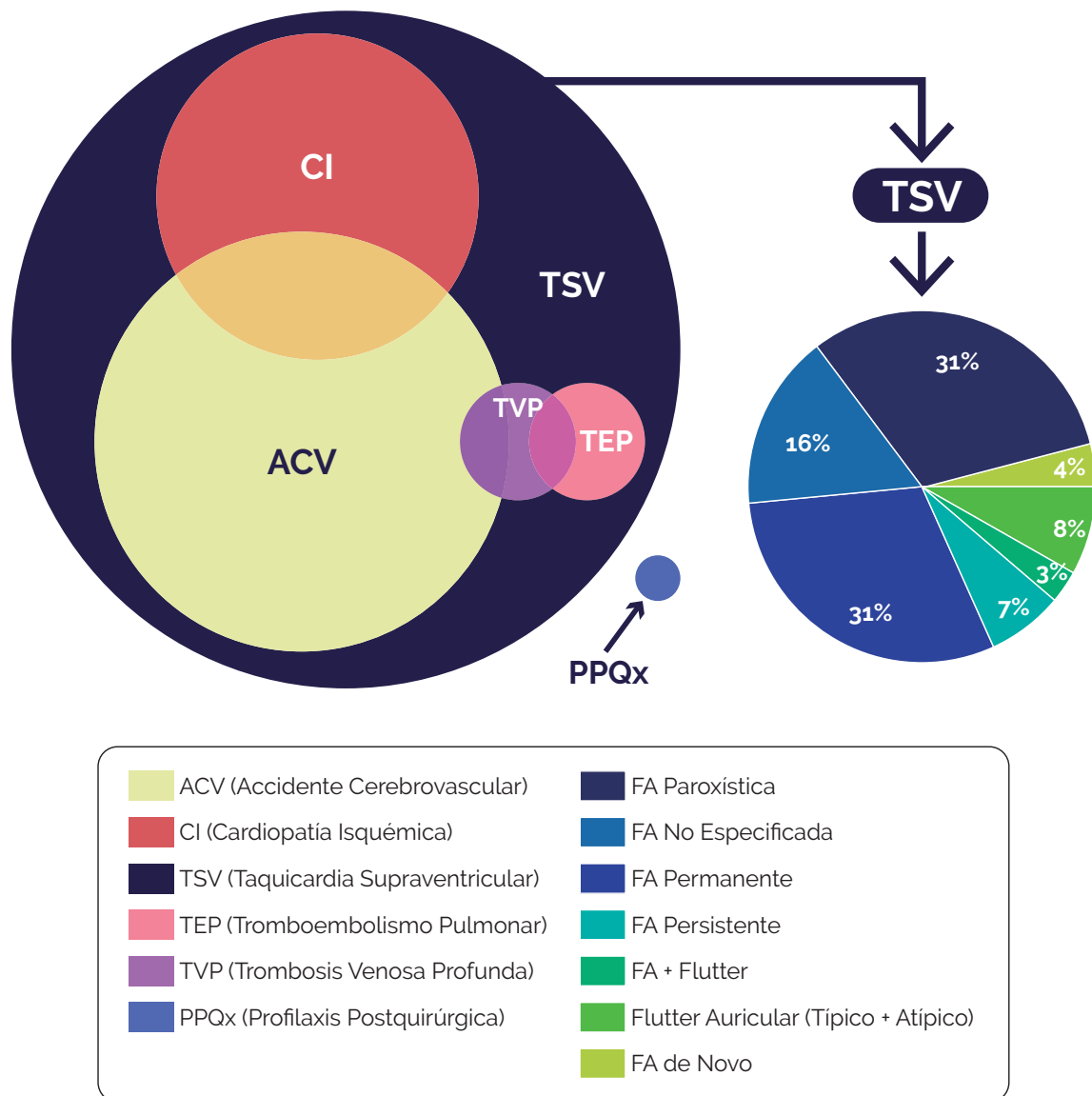


Figura 8: Relación entre las comorbilidades presentes en pacientes con prescripciones de ACOD y naturaleza de las TSV

CONCLUSIONES FINALES

De la presente evaluación de nuevos anticoagulantes orales en la profilaxis de eventos tromboembólicos podemos extraer las siguientes conclusiones de cada uno de los niveles analizados:

EFICACIA

- Los ACOD son alternativas terapéuticas al menos tan eficaces como los AVK, pero que han demostrado una mayor seguridad que estos, en especial apixabán.
- La menor adherencia al tratamiento que con AVK debe ser abordada de forma directa para que los ACOD consituyan una alternativa sólida a éstos.

SEGURIDAD

- En la intoxicación por ACOD la escasa disponibilidad de antídotos y el coste de éstos es una clara desventaja respecto a los AVK. Aún así, es mucho más improbable que tenga lugar.

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Apixabán es con claridad el ACOD más prescrito, mientras que edoxabán apenas se utiliza.
- Dabigatrán es el fármaco “peor parado” por sus limitaciones y carencia de ventajas selectivas pese a los numerosos EECC a los que ha sido sometido.
- Existen importantes diferencias entre las principales indicaciones para las que fueron evaluados en EECC (tromboembolismos postquirúrgicos) y para las que se usan hoy en día (FA).
- El coste de estos fármacos exige una clara justificación para su prescripción en el marco del SNS, motivo por el cual es habitual que sean utilizados en pacientes que presentan múltiples comorbilidades de importante riesgo vital.

COBERTURA POR EL SNS

AVK	ACOD	
DE ELECCIÓN	OPCIÓN TERAPÉUTICA EN EL MARCO DEL SNS	
	CLÍNICA	INR
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente en tratamiento y con buen control de INR • FA de Novo • FA con valvulopatía que requiere tratamiento (plastia o sustitución valvular) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad a AVK • Antecedentes de HIC • Ictus isquémico de alto riesgo de HIC • Eventos tromboembólicos a pesar de AVK 	<ul style="list-style-type: none"> • Imposible mantener en IT • Paciente sin acceso a controles de INR por su MAP <p><i>“Sólo los potenciales buenos cumplidores son candidatos al tto con ACOD”</i></p>

IT: Intervalo Terapéutico HIC: Hemorragia Intracraneal MAP: Médico de Atención Primaria

Tabla 4: Cobertura del Sistema Nacional de Salud en la terapia anticoagulante según IPT de ACOD 2016.

- [1] AEMPS. IPT - Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular [Internet]. 2016.
- [2] Fernández Del Carril, A., & Páramo Fernández, J. A. (2012). Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes médicos y quirúrgicos. *Medicine (Spain)*, 11(22), 1382–1386. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70467-5](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70467-5)
- [3] Rozman C, Cardellach López F, Domarus A, Farreras Valentí P. *Medicina interna*. Barcelona: Elsevier; 2016.
- [4] Vélez Rodríguez D. *ECG*. Madrid: Marbán; 2013.
- [5] Ravikumar, R., Lim, C. S., & Davies, A. H. (2017). The role of new oral anticoagulants (NOACs) in cancer patients. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 906. https://doi.org/10.1007/5584_2016_112
- [6] Yao, X., Abraham, N. S., Caleb Alexander, G., Crown, W., Montori, V. M., Sangaralingham, L. R., ... Noseworthy, P. A. (2016). Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 5(2), 1–12. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003074>
- [7] Burn, J., & Pirmohamed, M. (2018). Direct oral anticoagulants versus warfarin: Is new always better than the old? *Open Heart*, 5(1). <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000712>
- [8] Deitelzweig, S., Luo, X., Gupta, K., Trocio, J., Mardekian, J., Curtice, T., ... Lin, J. (2017). Comparison of effectiveness and safety of treatment with apixaban vs. other oral anticoagulants among elderly nonvalvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion*, 33(10), 1745–1754. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1334638>
- [9] Chang S-H, Chou I-J, Yeh Y-H, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;318(13):1250-1259. doi:10.1001/jama.2017.13883.
- [10] Forbes, H. L., & Polasek, T. M. (2017). Potential drug–drug interactions with direct oral anticoagulants in elderly hospitalized patients. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 8(10), 319–328. <https://doi.org/10.1177/2042098617719815>
- [11] Sardar, P., Chatterjee, S., Lavie, C. J., Giri, J. S., Ghosh, J., Mukherjee, D., & Lip, G. Y. H. (2015). Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: Insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *International Journal of Cardiology*, 179, 279–287. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.101>
- [12] CIMA [Internet]. AEMPS. 2018 [cited 14 March 2018]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadora-vanzado.html>
- [13] ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2018 [cited 31 January 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
- [14] Villa Alcázar L, Esteban Calvo C, Agustí A. *Medimecum* 2017.
- [15] Cuculich P, Kates A. *Manual Washington de especialidades clínicas: Cardiología*. Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2015.
- [16] Braunwald E, Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R. *Braunwald Tratado de cardiología*. España: Elsevier España S.L.U.; 2016.
- [17] *Manual de Procedimientos · SAMUR Protección Civil* [Internet]. Madrid.es. 2018 [cited 14 April 2018]. Available from: <http://www.madrid.es/ficheros/SAMUR/index.html>