



EVALUACIÓN DE NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA PROFILAXIS DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS

Óscar Díaz García

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

Los nuevos anticoagulantes orales (**dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán**), actualmente denominados anticoagulantes orales directos (ACOD¹), constituyen desde 2008 una alternativa terapéutica a los antagonistas de la vitamina K (AVK) (**acenocumarol y warfarina**), sobre los que aportan ciertas ventajas como una pauta posológica más sencilla, menor riesgo de interacciones potenciales y mayor seguridad.

A pesar de aportar estos beneficios, su utilización se ve muy limitada por aspectos farmacoeconómicos, lo que deja un panorama incierto de cara a 2019, fecha en la cual comenzarán a expirar las patentes y aparecerán los equivalentes farmacéuticos genéricos. Por este motivo es interesante evaluar detenidamente qué aportan estos ACOD respecto a sus predecesores, y cuál es el uso real que se está haciendo de ellos en este momento.

OBJETIVOS

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

MATERIALES Y MÉTODOS

La evaluación de la **eficacia y seguridad** se ha realizado a través de una revisión de todos los ensayos clínicos con resultados disponibles en **ClinicalTrials.gov** (35 en total) y revisión bibliográfica complementaria en **NCBI PubMed** de meta-análisis y estudios clínicos. Para analizar el **uso en la práctica clínica** se ha diseñado un estudio observacional descriptivo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

CONCLUSIONES

De la presente evaluación podemos extraer las siguientes conclusiones de cada uno de los niveles:

EFICACIA

- Los ACOD son alternativas terapéuticas al menos **tan eficaces como los AVK**.
- 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

- Los ACOD, y en especial **apixabán** han demostrado una **mayor seguridad** que los AVK.
- Pese a ser más seguros que los AVK, sólo dabigatrán posee un antídoto específico (idarucizumab, que además es extraordinariamente caro).

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 (mayoritariamente profilaxis de tromboembolismos postquirúrgicos) y para las que se utilizan 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.

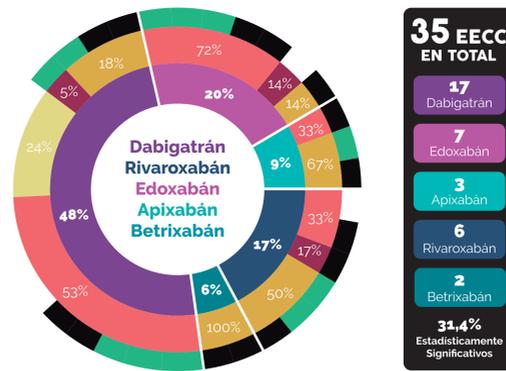
BIBLIOGRAFÍA*

- [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] 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>

*Todas las referencias disponibles en la memoria

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

EFICACIA



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

● Compatible
● Precación/Contraindicación relativa
● Contraindicación absoluta

● ACOD
● AVK

● Fármacos
● Situaciones especiales

*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 anticonvulsivos (fenitoína, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o hipérico).

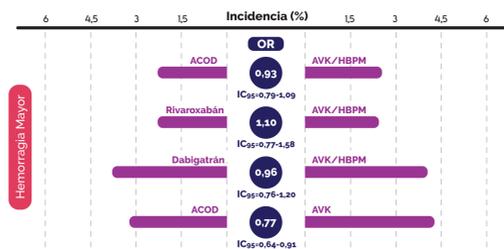
Información procedente de Ficha Técnica en CIMA - AEMPS

COMPATIBILIDADES CON OTROS FÁRMACOS Y USO EN SITUACIONES ESPECIALES

Las principales indicaciones para las que fueron ensayados los ACOD, difieren claramente del uso real que se hace de ellos en la práctica clínica (ver apartado de "uso").

Los ensayos clínicos han demostrado que por norma general los **ACOD son tan eficaces como los AVK**, con la diferencia de una menor incidencia de efectos adversos (ver apartado de "seguridad").

SEGURIDAD

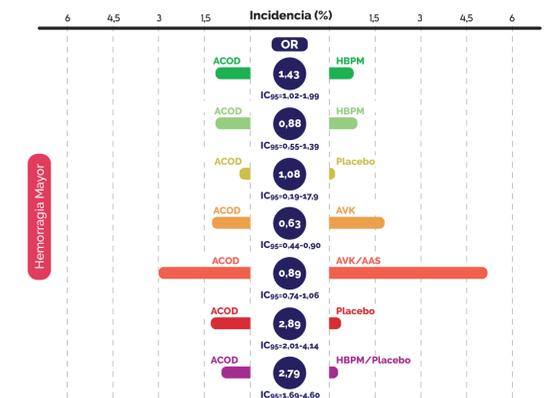


Los ACOD, globalmente comparados con AVK y HBPM en condiciones de EC, **no muestran diferencias significativas** en la incidencia de hemorragia mayor.

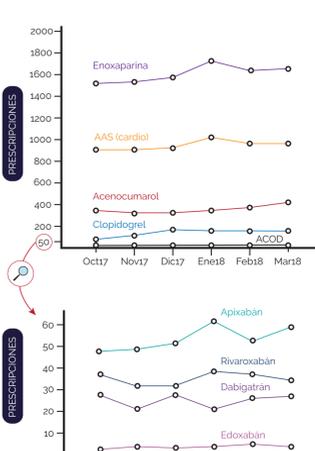
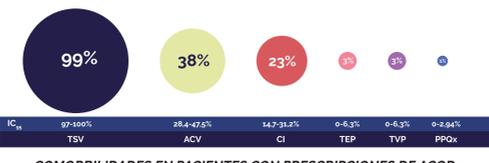
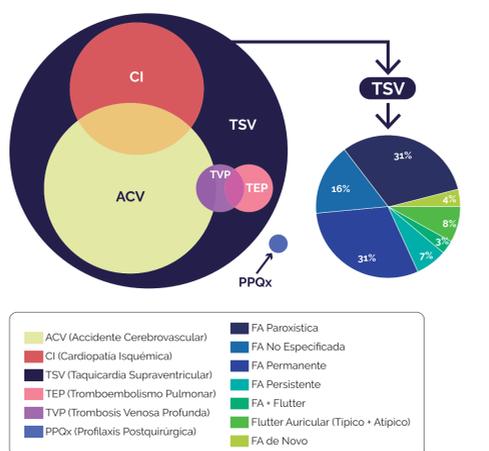
La comparación global de ACOD vs AVK sí que muestra una **diferencia significativa** en la reducción del riesgo de hemorragia.

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 consigue².

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.



USO



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 se ha representado ampliada la región de la escala más próxima al 0 para poder comparar individualmente el uso de los ACOD entre sí.

Arriba a la izquierda se ha representado la relación entre comorbilidades como conjuntos en un diagrama de Venn.

Ya que **el 99% de los pacientes** en tratamiento con ACOD **padecen algún tipo de TSV**, también se ha analizado la naturaleza de éstas.