



FARMACÉUTICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

www.elsevier.es/fap



FORMACIÓN CONTINUADA

Actualización en anticoagulantes II: nuevos anticoagulantes orales

M. C. Montero Balosa^a y R. M. Moya Rodríguez^b

^aServicio de Farmacia, Distrito de Atención Primaria Aljarafe, Sevilla, España

^bServicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios de Bormujos, Sevilla, España

PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes
orales;
Revisión;
Fibrilación auricular

Resumen Se presenta una revisión de los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán). El artículo evalúa la eficacia, seguridad y eficiencia de estos fármacos, comparativamente entre ellos, y en relación con los anticoagulantes antivitamina K clásicos (warfarina y acenocumarol). Se establece el lugar en la terapéutica que ocupan los nuevos fármacos anti-coagulantes orales en base a las características del paciente y teniendo en cuenta los riesgos y beneficios asociados a estos nuevos tratamientos, de los que aún no se dispone de una información completa sobre su perfil de seguridad.

© 2012 SEFAP. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Oral anticoagulants;
Review;
Atrial fibrillation

Updated on anticoagulants II: new oral anticoagulants

Abstract It shows a review of the new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban and apixaban). The paper evaluates the efficacy, safety and effectiveness of these drugs, including comparatively, and in relation to the classical K antagonists anticoagulants (warfarin and acenocumarol). Establishing the place of new oral anticoagulants in therapy based on patient characteristics and taking into account the risks and benefits associated with these new treatments, which have yet to be fully informed of its safety profile.

© 2012 SEFAP. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mc.montero.sspa@untadeandalucia.es (M^º. C. Montero Balosa).

Introducción

La comercialización de los nuevos anticoagulantes orales (ACO), dabigatrán, rivaroxaban o apixabán ha cambiado actualmente el arsenal terapéutico disponible y abre nuevas formas de abordar la prevención de los eventos tromboembólicos.

Dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina; rivaroxaban y apixabán lo son del factor Xa. Los tres fármacos están autorizados para la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla. Posteriormente, ha sido ampliada la indicación de dabigatrán y rivaroxaban para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular¹. Apixabán ha visto retrasada su autorización en EE.UU. para esta indicación al ser requeridas las empresas farmacéuticas por la FDA para la aportación de información adicional. Su autorización en España tampoco se ha hecho efectiva aún.

Abordamos en este artículo la evidencia disponible sobre estos nuevos fármacos y el papel que puedan desempeñar en un futuro en el tratamiento de la FA.

Evaluación de los estudios

La warfarina y el acenocumarol son considerados los tratamientos de elección en la prevención del ictus y los eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular. Los nuevos anticoagulantes orales han sido evaluados en ensayos clínicos en los que el patrón comparador ha sido warfarina:

- Estudio RE-LY²: dabigatrán, 18.113 pacientes.
- Estudio ARISTOTLE³: apixabán, 18.201 pacientes.
- Estudio ROCKET-AF⁴: rivaroxaban, 14.000 pacientes.

La edad media de los pacientes fue de 70 a 73 años y el tiempo de seguimiento medio de 2 años. Son estudios de no inferioridad, si bien todos muestran análisis finales de superioridad, en los que la heterogeneidad tanto clínica como metodológica dificulta la comparación entre los nuevos fármacos⁵⁻⁷.

La variable principal de eficacia de los tres ensayos clínicos fue una variable compuesta de ictus o embolia sistémica. Las variables de seguridad analizaron los episodios hemorrágicos. Los resultados frente a dosis ajustadas de warfarina fueron los siguientes²⁻⁷:

1. Dabigatran 150 mg, apixabán y rivaroxaban mostraron reducciones estadísticamente significativas en la variable principal, mientras que no hubo diferencias para dabigatran 110 mg.
2. Apixabán y dabigatrán 110 mg se asociaron con una menor incidencia de hemorragias graves, mientras que no hubo diferencias con dabigatran 150 mg ni con rivaroxaban.
3. Todos los tratamientos se asociaron con reducciones estadísticamente significativas en las hemorragias intracraniales y en los ictus hemorrágicos.
4. Ningún tratamiento se relacionó con una reducción en los infartos de miocardio. Dabigatrán 110 y 150 mg se asociaron a un incremento en la incidencia de infartos,

en el límite de la significación estadística. Un metaanálisis posterior concluyó que dabigatrán se asocia con un aumento de infarto de miocardio o síndrome coronario agudo del 33% (OR 1,33; IC 95% 1,03-1,71; p = 0,03)⁸.

5. Dabigatrán 150 mg y rivaroxaban produjeron más hemorragias gastrointestinales que warfarina.
6. Dabigatrán 150 mg redujo la mortalidad vascular y apixabán la mortalidad total, en ambos casos en el límite de la significación estadística.
7. Dabigatrán 110 mg y 150 mg se asociaron a un incremento de dispepsia y de retiradas de la medicación por eventos adversos graves frente a warfarina. Rivaroxaban aumentó la epitaxis y hematuria frente a warfarina.

Si bien estos resultados fueron estadísticamente significativos, las diferencias absolutas de los nuevos anticoagulantes orales frente a warfarina se enmarcan dentro del rango de una reducción de 2 a un máximo de 8 eventos por cada 1.000 pacientes⁶.

Análisis por subgrupos de población

En aquellos pacientes en los que el buen control de INR fue superior o igual al 66% el uso de los nuevos ACO no parece ser favorable, dado que el incremento del riesgo absoluto de hemorragias graves supera la reducción absoluta de riesgo de sufrir un ictus o una embolia isquémica⁶.

Los pacientes mayores de 75 años podrían beneficiarse del uso de los nuevos ACO. Todos, excepto dabigatrán 110 mg, redujeron la variable principal pero a expensas de un incremento en el riesgo de hemorragias graves.

La estimación del riesgo embólico de un paciente suele hacerse a través de la puntuación CHADS₂, que considera si el paciente tiene más de 75 años (1 punto), antecedentes de insuficiencia cardíaca (1 punto), hipertensión arterial tratada (1 punto), ser diabético (1 punto) o haber padecido una embolia (2 puntos). La puntuación máxima es de 6 y se admite que un valor ≥ 2 ya supone un riesgo significativo de embolismo. Los nuevos ACO no fueron superiores a warfarina en la reducción de ictus o embolia sistémica en los pacientes con CHADS₂ inferior a 2 (riesgo bajo a moderado de embolismo)⁶.

Beneficios y riesgos de los nuevos ACO

La principal ventaja de los nuevos ACO es que no requieren controles periódicos de la coagulación y se toman sin ajustes de dosis (dos dosis al día para dabigatrán y apixabán y una dosis para rivaroxaban). Sin embargo, esto puede ser una limitación importante en pacientes poco cumplidores en los que la escasa vida media de estos fármacos (8-17 h) frente a los cumarínicos (24-45 h) puede dejar sin protección antitrombótica a los pacientes con FA. La ausencia de control de coagulación imposibilita determinar la adherencia al tratamiento y analizar el efecto de las interacciones con otros fármacos, que podría originar potenciales eventos adversos en el paciente.

Las interacciones farmacológicas son menos frecuentes con los nuevos ACO, si bien no están exentos de ellas. Dabi-

gatrán es sustrato de la glicoproteína (P-gp) y rivaroxabán y apixabán lo son del CYP3A4. Sus concentraciones plasmáticas pueden verse modificadas por el uso concomitante de amiodarona, quinidina, verapamilo, diltiazem, ciclosporina, tacrolimus, claritromicina, rifampicina, antifúngicos o anti-retrovirales, entre otros⁹.

A pesar de la vida media relativamente corta de los nuevos ACO, una limitación de estos fármacos es la ausencia de antídoto específico, con importantes consecuencias en casos de hemorragias graves o procedimientos quirúrgicos de emergencia. Requieren un ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal y estarían contraindicados si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min¹.

Se desconoce la seguridad a largo plazo de los nuevos ACO. Dabigatrán registró en EE.UU., en las primeras 12 semanas de su introducción en el mercado, más reacciones adversas graves que el 99% de todos los medicamentos. El total de eventos adversos notificados en el primer cuatrimestre de 2011 en EE.UU. fue de 505, debido a hemorragias (incluyendo 65 fallecimientos) comparado con 176 con warfarina¹⁰. Estos efectos pueden estar originados por el traslado de las dosis empleadas en los ensayos clínicos a los pacientes de la práctica clínica diaria, en los que la edad, las patologías coronarias, hepáticas, renales o las interacciones con otros fármacos pueden desempeñar un papel importante en la efectividad real de estos tratamientos. El posible incremento en la incidencia de infarto de miocardio o síndrome coronario agudo con dabigatrán requiere de una pronta evaluación por parte de las empresas farmacéuticas y de las agencias reguladoras que permita posicionar el lugar de este fármaco en la terapia anticoagulante actual.

Otra limitación importante de estos tratamientos es su alto coste frente a los fármacos cumarínicos, incluso teniendo en cuenta los gastos derivados de los controles del INR con los antagonistas de la vitamina K (AVK).

Lugar en la terapéutica de los nuevos anticoagulantes orales

En base a la información actual disponible y a los tres ensayos clínicos publicados hasta el momento sobre los nuevos ACO, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía ha editado un informe de evaluación sobre los nuevos ACO en el que establece las siguientes recomendaciones⁷.

Escenario 1. Pacientes con FA en tratamiento con AVK

Se recomienda continuar con el tratamiento en aquellos pacientes:

1. Con buen control de INR.
2. Con antecedentes de patología digestiva con riesgo hemorrágico, cardiopatía isquémica o insuficiencia renal grave, independientemente del grado de control de INR. (Fuerza de recomendación: débil).

Se recomienda el cambio a los nuevos ACO en aquellos pacientes:

1. Con mal control de INR, siempre que éste no se encuentre motivado por una falta de adherencia al tratamiento.
2. Con antecedentes de hemorragia intracraneal con AVK, independientemente del grado de control de INR.
3. Con alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos, o que experimenten efectos adversos graves asociados al tratamiento con AVK. (Fuerza de recomendación: débil).

Escenario 2. Pacientes con FA, con indicación de tratamiento anticoagulante, que inician la terapia antitrombótica

Se recomienda iniciar el tratamiento anticoagulante con AVK, salvo en aquellos casos en los que exista:

1. Alergia o hipersensibilidad conocida a cumarínicos.
2. Contraindicación específica para el tratamiento con AVK.
3. Imposibilidad o dificultad importante de acceso a un adecuado seguimiento de INR.
4. Antecedentes de hemorragia intracraneal. (Fuerza de recomendación: débil).

En pacientes con FA, en tratamiento con AVK, que sean candidatos a sustitución del tratamiento anticoagulante (por los motivos anteriormente mencionados), así como en los pacientes naïve, candidatos a iniciar tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales (por los motivos anteriormente mencionados), tanto dabigatrán como rivaroxabán (utilizados en las condiciones de las fichas técnicas) se consideran alternativas terapéuticas válidas. Según la evidencia disponible sobre eficiencia comparada de los nuevos ACO, apixabán y rivaroxabán resultan alternativas dominadas, en términos de coste-utilidad, por dabigatrán.

(Fuerza de recomendación: débil).

Escenario 3. Pacientes con FA, en tratamiento con los nuevos ACO

Se recomienda la sustitución del tratamiento por un AVK en caso de:

1. Sospecha de bajo grado de adherencia al tratamiento.
2. Hemorragia digestiva durante el tratamiento con los nuevos ACO. (Consenso de expertos).

En caso de aparición de eventos tromboembólicos durante el tratamiento, en pacientes adherentes, se recomienda la sustitución del tratamiento por otro ACO. (Consenso de expertos).

A fin de facilitar la decisión compartida entre médico y paciente sobre el uso de dabigatrán frente a los AVK, proponemos dos hojas informativas que permitan la explicación al paciente por parte del facultativo de los beneficios y riesgos de la terapia anticoagulante (fig. 1 y tabla 1).

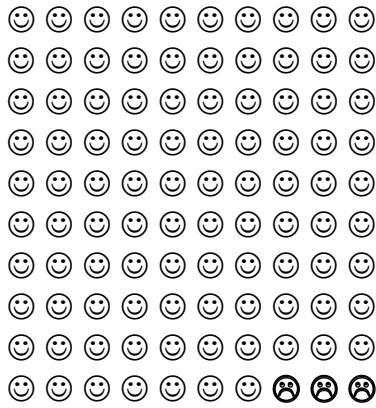
El uso de los nuevos ACO debe realizarse con prudencia, considerando de forma individualizada las características del paciente y permitiendo su incorporación a los tratamientos anticoagulantes de forma gradual hasta que no se disponga de una información más completa sobre su perfil de seguridad.

Paciente tipo:
hombres y mujeres en torno a los 65-74 años, con fibrilación auricular, algún factor de riesgo y 1 de cada 3 de los controles de coagulación es inadecuado

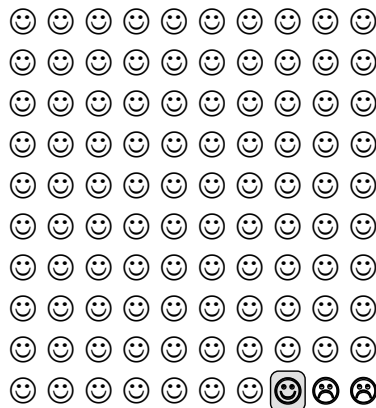
¿Qué **beneficios** en salud aportan los anticoagulantes orales?

Se **evitaría un ictus** o una **embolia** por cada 100 pacientes tratados con **dabigatrán** en vez de con warfarina

Con warfarina



Con dabigatrán 150 mg

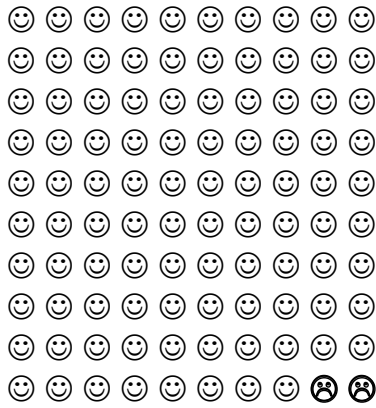


- 😊 Sano
- 😞 Ictus o embolia
- 😊 Ictus o embolia evitada

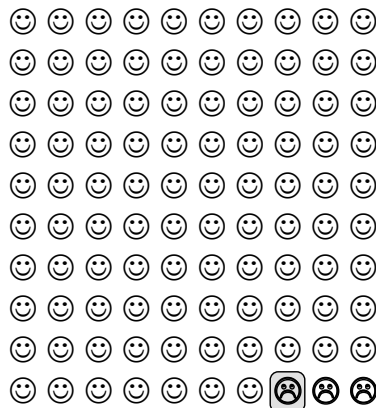
¿Qué **riesgos** en salud existen con los anticoagulantes orales?

Habría un paciente más por cada 100 tratados con dabigatrán que sufriría una **hemorragia digestiva** en comparación a si hubieran estado tomando warfarina

Con warfarina



Con dabigatrán 150 mg



- 😊 Sano
- 😞 Hemorragia digestiva
- 😞 Hemorragia digestiva producida por dabigatrán

Figura 1 Decisión compartida médico-paciente: anticoagulantes orales. Estudio RE-LY. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51

Tabla 1 Diferencias entre dabigatrán y los anticoagulantes orales clásicos. Información al paciente		
	Acenocumarol o Warfarina	Dabigatrán
Frecuencia de tomas	1 dosis cada 24 h	Una cápsula cada 12 h
Necesidad de vigilancia al modificarse la alimentación	Sí	No
Necesita controles periódicos	Sí	No
Instrucciones especiales para tomar la medicación	Tomar a la misma hora del día	No masticar, romper ni abrir las cápsulas. Tomar con las comidas si aparecen molestias de estómago
Efectos secundarios	Hemorragias	Hemorragias Infarto de miocardio (en estudio)
Problemas digestivos	Poco frecuentes	Bastante frecuentes
Se conocen todos los efectos secundarios	La mayoría, por ser fármacos de amplio uso	Pocos, por ser un fármaco nuevo
Interacción con otros fármacos	Sí, con muchos	Sí, con algunos menos
Existe antídoto (lo que el médico puede usar en caso de hemorragia)	Sí	No
Precauciones antes de una cirugía	Dejar de tomar la medicación 5-6 días antes. Puede necesitar usar otro fármaco inyectado	Dejar de tomar 1-4 días antes Puede necesitar usar otro fármaco inyectado
Hay que vigilar la función renal	No	Sí
Coste medio del tratamiento durante un año	52 euros	1.200 euros
	(5 mg acenocumarol o 10 mg warfarina)	(150 mg/12 h dabigatrán)

En negrita se resaltan las diferencias que suponen aspectos negativos.

Bibliografía

1. Fichas técnicas. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. ARISTOTLE Committee and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
5. Potpara TS, Lip GYH, Apostolakis S. New anticoagulants treatments to protect against stroke in atrial fibrillation. *Heart.* 2012.
6. Therapeutic Review. Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2012.
7. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA). Sevilla, 2012.
8. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of non-inferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172(5): 397-402.
9. Spinler SA, Shafir V. New oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;126:133-7.
10. Fedecki RP. Ideas and Opinions: Dabigatran-"uncharted waters and potential harms". *Ann Intern Med.* 2012;157(1):66-8.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

- 1. Los nuevos anticoagulantes orales suponen un nuevo enfoque en el abordaje de la fibrilación auricular debido a que (señale la opción incorrecta):**
 - a) No presentan interacciones con medicamentos.
 - b) No necesitan ajustes de dosis.
 - c) No necesitan controles periódicos.
 - d) Son alternativa en caso de intolerancia a los fármacos cumarínicos.
 - e) Ninguna es incorrecta.
- 2. En relación a la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales:**
 - a) Todos han demostrado superioridad frente a warfarina a las dosis ensayadas.
 - b) Se evaluó en los ensayos exclusivamente el riesgo de ictus.
 - c) Dabigatrán 110 mg fue el único que no ha demostrado superioridad frente a warfarina.
 - d) Apixabán y rivaroxabán fueron los más eficaces.
 - e) Son correctas a y b.
- 3. En relación a la seguridad de los nuevos ACO, los ensayos clínicos han demostrado que:**
 - a) Se asociaron a una reducción de las hemorragias intracraneales.
 - b) Todos incrementaron la incidencia de infarto de miocardio.
 - c) Dabigatrán 150 mg produjo más hemorragias gastrointestinales que warfarina.
 - d) Apixabán aumentó la epistaxis.
 - e) Son correctas a y c.
- 4. Un paciente anticoagulado con acenocumarol acude a consulta porque quiere dejar los controles de INR y tomar dabigatrán, qué le recomendaríamos:**
 - a) Le informaría que es más caro y que no está indicado en su caso porque el INR es correcto.
 - b) Si ha tenido hemorragias intracraneales previas, no le aconsejaría el cambio.
 - c) Si el paciente es mal cumplidor, le recomendaría que cambiara de tratamiento.
 - d) Utilizaría la hoja de información al paciente, explicándole los riesgos y beneficios del tratamiento y analizaría su perfil de efectos secundarios con el tratamiento actual.
 - e) Basaría mi recomendación en si ha sufrido hemorragias digestivas con acenocumarol.
- 5. Qué tipo de paciente no tendría indicación preferente de acenocumarol frente a un nuevo ACO:**
 - a) Paciente con baja adherencia.
 - b) Paciente con riesgo de hemorragia digestiva.
 - c) Paciente con insuficiencia renal.
 - d) Son correctas b y c.
 - e) Paciente con antecedentes de hemorragia intracraneal.
- 6. Qué medicamento no interacciona con los nuevos ACO:**
 - a) Verapamilo.
 - b) Amiodarona.
 - c) Claritromicina.
 - d) Simvastatina.
 - e) Rifampicina.
- 7. Son limitaciones de los nuevos ACO:**
 - a) La vida media larga.
 - b) Su elevado coste.
 - c) La falta de antídoto.
 - d) La ausencia de estudios de seguridad a largo plazo
 - e) Son correctas b, c y d.
- 8. En un paciente que inicia la terapia anticoagulante, señale la opción incorrecta:**
 - a) Se recomienda comenzar con un AVK.
 - b) Estaría indicado un AVK si hay posibilidad de realizar control del INR.
 - c) En pacientes con mala adherencia, no deben indicarse los nuevos anticoagulantes.
 - d) Estaría indicado iniciar con dabigatrán si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min.
 - e) Estaría indicado un nuevo ACO en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal.
- 9. Respecto a las diferencias entre dabigatrán y warfarina, señale la respuesta correcta:**
 - a) Ambos medicamentos pueden interferir con los alimentos.
 - b) Los problemas digestivos son más frecuentes con dabigatrán.
 - c) Ambos necesitan un control de la función renal.
 - d) Se conocen los efectos secundarios de ambos fármacos.
 - e) No requieren especiales precauciones en caso de intervenciones quirúrgicas.
- 10. En un paciente en tratamiento con dabigatrán, se recomendaría el cambio a un AVK si:**
 - a) Se sospecha que el paciente sea mal cumplidor.
 - b) Aparecen hemorragias digestivas.
 - c) Si sufre un evento trombótico.
 - d) Si presentara insuficiencia renal.
 - e) Todas las anteriores.

RESPUESTAS FORMACIÓN FARMACÉUTICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA V10-Nº2

1. b) IMC de 27.
2. b) TPTa.
3. e) Todas son ciertas.
4. e) c y d son correctas.
5. e) No requieren monitorización pero en ciertos casos puede medirse con la actividad antiXa.
6. e) Todas son correctas.
7. c) a y b son ciertas.
8. c) Tres-seis meses.
9. a) Como mínimo 6 meses.
10. a) Doce meses o indefinida.