

## ÍNDICE

1. Introducción
2. Dabigatrán
3. Rivaroxabán
4. Apixabán
5. Edoxabán
6. Recomendaciones de consenso del uso de ACOD en la práctica clínica
7. Bibliografía
8. Anexo 1
9. Anexo 2
10. Glosario

### 1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento anticoagulante es la estrategia más eficaz para prevenir el tromboembolismo, arterial o venoso. El ictus isquémico es una de las principales causas de morbimortalidad en FANV y el TEV es una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados.

Los ACOD suponen un gran avance en el tratamiento anticoagulante oral (TAO) por ser más seguros que los fármacos antivitaminas-K y al menos igual de efectivos<sup>1</sup>; tienen una cinética y un efecto anticoagulante predecibles, además de una ventana terapéutica amplia, no es necesario monitorizar la actividad anticoagulante de forma rutinaria y se pueden prescribir a dosis fijas en función de ciertas características clínicas. En conjunto, en comparación con Warfarina, los ACOD reducen el riesgo de ictus y embolismo sistémico en un 19%, el de muerte por cualquier causa en un 10% y el de hemorragia intracraneal en un 52%.

Actualmente hay 4 ACOD comercializados: Dabigatrán (Pradaxa®), Rivaroxabán (Xarelto®), Apixabán (Eliquis®) y Edoxabán (Lixiana®) en base a los resultados de los respectivos ensayos clínicos pivotaes en fase III para sus indicaciones aprobadas. Si bien la información procedente de los mismos es de sumo interés, estos estudios tienen unos criterios de inclusión y exclusión estrictos, así como un seguimiento más estrecho de lo habitual, lo que hace que su información no sea siempre aplicable a los pacientes en la práctica clínica habitual<sup>2</sup>. Así, en los ensayos clínicos se excluyeron los pacientes que habían sufrido un ictus dentro de las primeras horas. El RE-LY, excluyó a pacientes con Accidente Isquémico Transitorio (AIT) o Insuficiencia Cardíaca (ICC) dentro de las dos primeras semanas. En el ROCKET AF, excluyeron a pacientes con AIT dentro de los tres primeros días de la aleatorización, infarto cerebral en los 15 días previos o infarto cerebral en los tres meses previos con discapacidad grave mediante la escala Rankin 4 y 5. En el ARISTOTLE no se incluyeron pacientes con ICC en los siete días previos a la randomización. En el ENGAGE no se incluyeron pacientes con ICC en los 30 días previos a la randomización. En todos ellos probablemente para evitar complicaciones tempranas, especialmente la hemorragia intracerebral (HIC). Esta circunstancia conlleva limitaciones al trasladar los resultados a la práctica clínica. No se dispone de estudios comparativos directos y los ensayos de ACOD frente a la Warfarina presentan diferencias metodológicas<sup>3</sup>. Actualmente se han incrementado de forma exponencial la información y la evidencia a través de estudios/registros en práctica clínica real que tampoco están exentos de limitaciones.

No existen ensayos clínicos que comparen los ACOD entre sí, además existen notables diferencias metodológicas entre los estudios pivotaes que comparan los ACOD con antagonistas de la vitamina K (AVK) (Acenocumarol y Warfarina). Existe una amplia bibliografía, meta-análisis y subanálisis que utilizan los ensayos pivotaes de los diferentes fármacos evaluando fundamentalmente ACOD en pacientes con FA, y se han realizado varios estudios comparativos de efectividad en la vida real que complementan los hallazgos de los ensayos controlados aleatorios, pero su interpretación no es fácil, hay muchas limitaciones en sus metodologías<sup>4</sup>, y además un porcentaje importante de los pacientes, en torno al 30%, son tratados con dosis inapropiadas respecto a las guías, bien por exceso o por defecto<sup>5</sup>. Una revisión de 2017 refleja 562 publicaciones de evidencia en vida real con ACOD comparados con Warfarina, 79 con Dabigatrán, 49 con Rivaroxabán y 18 con Apixabán<sup>6</sup>

En este sentido, desde la COTAT se ha identificado la necesidad de elaborar unas directrices que orienten a los profesionales en cuanto a las ventajas e inconvenientes de cada uno de los ACOD que les permitan indicar el más adecuado a las condiciones clínicas particulares de cada paciente y así procurar la mejor calidad de asistencia a los pacientes susceptibles de recibir tratamiento anticoagulante con ACOD. En este documento se hace una breve descripción de cada uno de los cuatros ACOD actualmente comercializados en nuestro país y a continuación una discusión de sus ventajas e inconvenientes respectivos, indicaciones y ajustes de dosis particulares, similitudes y diferencias que lejos de suponer un inconveniente deben verse como una ventaja de oportunidad que permitirá optimizar el tratamiento individual.

## DABIGATRÁN

### 2.1 Descripción y características farmacocinéticas y farmacodinámicas

Dabigatrán etexilato es un profármaco que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras su administración oral se absorbe rápidamente y se transforma en Dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma e hígado. Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma. Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno en fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición dificulta la formación del coágulo. Dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina<sup>7</sup>.

**Absorción y Distribución:** Dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en Dabigatrán, que es la forma activa en plasma. Su biodisponibilidad absoluta es del 6.5% aproximadamente. El perfil farmacocinético en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la  $C_{máx}$  entre 0,5 y 2 horas después de la administración del medicamento. Dabigatrán es además sustrato del transportador glucoproteína P (P-gp). Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad de Dabigatrán, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas. La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones no mostró reducción de la eficacia de Dabigatrán. La integridad de las cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) debe preservarse para evitar aumentos de la biodisponibilidad oral (en un 75% después de una dosis única y en un 37% en el estado estacionario cuando los *pellets* se toman sin el recubrimiento HPMC de la cápsula). Se observa una baja unión de Dabigatrán a proteínas plasmáticas y una distribución tisular moderada<sup>7,8</sup>.

**Biotransformación y Eliminación:** Dabigatrán se conjuga y forma acilglucoronidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales y cada uno constituye menos del 10% del Dabigatrán total en plasma. Dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) con la administración oral es de 12 a 14 horas, y se alarga si la función renal está afectada. No se metaboliza por CYP450<sup>7,8</sup>.

### 2.2. Indicaciones terapéuticas y dosificación (Figuras 1 y 2)

**1.2.1 Prevención del ictus y embolia sistémica (ES) en fibrilación auricular no valvular (FANV):** está aprobado a dosis de 110 mg y 150 mg dos veces al día, en pacientes adultos con FANV y uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos, edad  $\geq 75$  años, insuficiencia cardíaca ( $\geq$  Clase II escala NYHA), diabetes mellitus e hipertensión arterial (HTA), en base a los datos de un único ensayo clínico abierto randomizado prospectivo de no inferioridad frente a Warfarina, conocido como **RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy)**<sup>9</sup>. La dosis de **150 mg fue superior a Warfarina con respecto al ictus o al embolismo sistémico**, sin diferencia significativa entre ambos grupos para riesgo de sangrado mayor, mientras que la dosis de **110 mg fue superior a Warfarina con respecto al sangrado mayor**. En su ensayo pivotal se evalúan de manera independiente y en una proporción 1:1:1 frente a Warfarina las dos dosis (110 mg y 150 mg) del fármaco<sup>10,11</sup>. Con el análisis post-hoc del estudio RE-LY, se compara Dabigatrán con Warfarina con TRT superior a 60% y el tratamiento con Dabigatrán se asoció con reducciones significativas de

accidente cerebrovascular y embolia sistémica, ictus hemorrágico, muerte y muerte vascular. En un análisis post-hoc, Dabigatrán también se asoció con disminución de hemorragia mayor, hemorragia potencialmente mortal, hemorragia intracraneal y cualquier sangrado, aunque la dosis 150 mg no redujo las hemorragias mayores gastrointestinales frente a Warfarina<sup>11</sup>.

La dosis recomendada de Dabigatrán es de **150 mg c/12h** salvo necesidad de ajuste de dosis a **110 mg dos veces al día**.

**Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en adultos:** estudios **RE-COVER** y **RE COVER II**<sup>12</sup> (Tratamiento TVP/EP) y **RE-MEDY** y **RE-SONATE**<sup>13</sup> (prevención de recurrencia TVP/EP a largo plazo). Dabigatrán tiene similares tasas de recurrencia de TEV y un menor riesgo de sangrado en comparación con la Warfarina. La dosis recomendada de Dabigatrán es de **150 mg c/12h** salvo necesidad de ajuste de dosis a **110 mg dos veces al día**.

**2.2.2 Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.** Los resultados del ensayo clínico **RE-MODEL**<sup>14</sup> (artroplastia de rodilla) el tratamiento se administró durante 6-10 días y en el ensayo **RE-NOVATE**<sup>15</sup> (artroplastia de cadera) durante 28-35 días, demostraron que el efecto antitrombótico de Dabigatrán 220 y 150 mg fue estadísticamente no inferior al de enoxaparina (40 mg/24h) sobre el TEV total y la mortalidad por cualquier causa.

La dosis recomendada de Dabigatrán es de **110 mg/24h el día de la intervención quirúrgica**, 1-4 horas después de finalizar la misma, **para continuar con 220 mg/24h** de mantenimiento hasta 10 días en pacientes tras artroplastia de rodilla programada y 28-35 días tras artroplastia de cadera programada, salvo necesidad de ajuste de dosis a **75 mg/24h el día de la intervención quirúrgica**, 1-4 horas después de finalizar la misma, **para continuar con 150 mg/24h** de mantenimiento durante 10 días en pacientes tras artroplastia de rodilla programada y 28-35 días tras artroplastia de cadera programada.

### **Ajuste de dosis (Figura 2)**

En indicaciones de **FAVN y TEV:**

- Según la función renal: en función del aclaramiento de creatinina (ACr)
  - ACr <30 mL/min: contraindicado
  - ACr 30-50 mL/min: 150 mg/12h o 110mg/12h. Usar con precaución. Valorar monitorización biológica
  - ACr >50 mL/min: 150 mg/12h
- Edad ≥80 años y en ≥75 años en función del riesgo-beneficio
- Riesgo aumentado de sangrado
- Uso concomitante de Verapamilo

En la indicación de **prevención primaria** de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, programadas:

- En función del ACr
  - ACr <30 mL/min: contraindicado
  - ACr 30–50 mL/min: 150 mg/24h
  - ACr >50 mL/min: 220 mg/24h
- Edad ≥75 años
- Uso concomitante de Verapamilo, Amiodarona o Quinidina

### **2.3. Ventajas**

No existen ensayos clínicos que comparen Dabigatrán con los demás anticoagulantes orales de acción directa, además existen notables diferencias metodológicas entre los estudios pivotaes que comparan los ACOD con antagonistas de la vitamina K (AVK) (Acenocumarol y Warfarina). Existe una amplia bibliografía, meta-análisis y subanálisis que utilizan los ensayos pivotaes de los diferentes fármacos

evaluando fundamentalmente ACOD en pacientes con FA, y se han realizado varios estudios comparativos de efectividad en la vida real que complementan los hallazgos de los ensayos controlados aleatorios, pero su interpretación no es fácil, hay muchas limitaciones en sus metodologías<sup>16</sup>, y además un porcentaje importante de los pacientes, en torno al 30%, son tratados con dosis inapropiadas respecto a las guías, bien por exceso o por defecto<sup>17</sup>. Una revisión de 2017 refleja 562 publicaciones de evidencia en vida real con ACOD comparados con Warfarina, 79 con Dabigatrán, 49 con Rivaroxabán y 18 con Apixabán<sup>18</sup>.

Entre las ventajas de Dabigatrán se encuentran:

- **Reducción significativa en ictus y ES para dosis 150 mg de Dabigatrán y tasas similares para dosis 110 mg, respecto a Warfarina**<sup>9</sup>. Las tasas de accidente cerebrovascular o embolia sistémica fueron 1,69% por año en el grupo de Warfarina, en comparación con 1,53% por año en el grupo que recibió 110 mg de Dabigatrán (RR= 0,91; IC del 95%, 0,74 a 1,11; P<0,001 para la no inferioridad) y 1,11% por año en el grupo que recibió 150 mg de Dabigatrán (RR= 0,66; IC 95%, 0,53 a 0,82; P<0,001 para la superioridad)
- Dabigatrán 150 mg es el único ACOD que ha demostrado reducciones estadísticamente significativas frente a Warfarina **en ictus isquémico (RELY)**<sup>9</sup>
- **Reducción significativa en hemorragias totales, hemorragias que comprometen la vida y hemorragia intracraneal, para ambas dosis de Dabigatrán**<sup>9,11</sup>. La tasa de sangrado mayor fue de 3,36% por año en el grupo de Warfarina, en comparación con 2,71%/año en el grupo que recibió 110 mg de Dabigatrán (P=0,003) y 3,11% por año en el grupo que recibió 150 mg de Dabigatrán (P=0,31). **La tasa de accidente cerebrovascular hemorrágico** fue de 0,38% por año en el grupo de Warfarina, en comparación con 0,12% por año con 110 mg de Dabigatrán (P <0,001) y 0,10% por año con 150 mg de Dabigatrán (P <0,001), según los datos del estudio pivotal<sup>9</sup>. **Dabigatrán administrado a una dosis de 110 mg, en comparación con Warfarina, se asoció a tasas inferiores de hemorragia mayor, y la dosis de 150 mg fue similar respecto a sangrado mayor**
- **El riesgo de sangrado intracraneal fue significativamente inferior** para las dos dosis de Dabigatrán comparadas con Warfarina<sup>19</sup>. En veintidós estudios en vida real se reafirma esta aseveración<sup>12</sup>. En un estudio en vida real, comparativo entre ACOD y Warfarina en EEUU que incluye solo la dosis de 150mg, también se encontró un resultado favorable<sup>2</sup>
- ACOD con ambas **dosis testadas de manera independiente**, Dabigatrán es el único ACOD que ha estudiado la dosis baja en el ensayo pivotal en un brazo independiente y aleatorizado
- La mortalidad total por año fue del 4,13% en el grupo de Warfarina, el 3,75% en el grupo con Dabigatrán 110 mg (p = 0,13) y el 3,64% en el grupo de Dabigatrán 150 mg (p=0,051)<sup>9</sup>. **Reducción significativa en mortalidad vascular para dosis 150 mg de Dabigatrán**<sup>11</sup>, RR=0,80; IC 95%, 0,68 a 0,95 frente a Warfarina
- Sin metabolismo a través del citocromo CYP3A4, con las consecuentes **menores interacciones farmacológicas**
- Datos en **diferentes contextos clínicos** incluidos en ficha técnica<sup>21-24</sup>
- A nivel de TEV/TEP, es el único ACOD que ha demostrado la eficacia del fármaco en un plazo mayor de un año frente a Warfarina<sup>12,13</sup>. Tienen indicación para la prevención post cirugía de TEV: Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixabán<sup>24</sup>
- ACOD con un periodo de seguimiento largo post-comercialización, de más de diez años en el momento de redactar este documento
- El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada, se adapta a nuestra población diana
- Para hemorragias de riesgo vital o procedimientos invasivos urgentes que no pueden ser controladas con medidas tales como transfusiones o hemostasia, Dabigatrán es el único ACOD que **tiene antídoto específico, aprobado y disponible: Idarucizumab**, un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une a Dabigatrán con una afinidad muy alta, ha resultado rápido, seguro y efectivo<sup>25</sup>. La dosis recomendada de Idarucizumab es de 5 g (2x2,5 g/50 mL) en bolo endovenoso lento. Se puede considerar la administración de una segunda dosis de 5 g de

Idarucizumab si existe recurrencia de sangrado clínicamente relevante junto con tiempos de coagulación prolongados, o los pacientes necesitan una segunda intervención quirúrgica de urgencia o procedimiento urgente y presentan prolongación de los tiempos de coagulación<sup>26-29</sup>

- La hemodiálisis, con sus desafíos logísticos, puede considerarse para la eliminación de Dabigatrán residual, mientras que no para los inhibidores anti-Xa<sup>7</sup>
- El estudio de extensión RE-LY (RELY-ABLE)<sup>10</sup>, proporcionó información adicional de **eficacia y seguridad**
- La terapia dual con Dabigatrán e inhibidor P2Y, demostró menor riesgo de sangrado que con triple terapia (Warfarina, inhibidor P2Y y aspirina) y no inferioridad frente a la triple terapia<sup>30</sup>
- Población con FA y fallo cardíaco<sup>31</sup>: en el mayor estudio observacional en vida real en pacientes con fallo cardíaco, Dabigatrán presentó menor riesgo de sangrado mayor que Rivaroxabán o Apixabán, aunque la dosis fue subóptima (75 mg/12h) vigente en EEUU y no aprobada en Europa
- El estudio pivotal RELY<sup>9</sup> incluye pacientes con una puntuación baja en la escala CHADS2 por lo que se pueden valorar los resultados en pacientes con riesgo tromboembólico bajo, que en las guías ESC<sup>32</sup>, AHA<sup>33</sup>, EHRA<sup>34</sup>, tienen indicada la ACO crónica. Un estudio nacional danés compara Dabigatrán, Apixabán y Rivaroxabán a dosis habituales frente AVK, con seguimiento 1-2,5 años. El factor de riesgo más frecuente fue la edad, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectividad, pero sí en incidencia de eventos hemorrágicos, que fueron menos frecuentes en el grupo de Dabigatrán y Apixabán con RR 0,48 (IC 95% 0,30-0,77) y 0,35 (IC 95% 0,17-0,72) respectivamente. Se demostró efectividad y seguridad, mientras que el riesgo de muerte, cualquier sangrado o sangrado mayor, fue inferior para Dabigatrán y Apixabán<sup>35</sup>.

#### 2.4. Desventajas

- **Alertas RELY, RE-MEDY** subsanadas respecto Infarto de miocardio (IM). Los índices IM fueron ligeramente superiores con Dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día en comparación con Warfarina (**RELY**)<sup>9</sup>. Se realizó un subanálisis del RE-LY<sup>36</sup> que mostró que los hallazgos se debían a IM no informados y a eventos silentes. De los 4 ensayos clínicos de los estudios de TEV y Dabigatrán y Warfarina, publicados entre 2009 y 2011, no hubo diferencias en los estudios a corto plazo RE-COVER y RE COVER II<sup>12</sup> o en el estudio RE-SONATE<sup>13</sup>, que comparó Dabigatrán etexilato con placebo<sup>7</sup>, pero sí en el estudio a largo plazo **RE-MEDY**<sup>13</sup>. Se analizaron los subgrupos, encontrándose en el brazo de Dabigatrán más riesgo basal, con lo que se descartó asociación Dabigatrán e IM. Los estudios en vida real, sugieren que se asocia con una reducción de IM en comparación con AVK<sup>18</sup>. Un metaanálisis de 5 estudios buscando riesgo de IM, no encontró diferencias significativas entre Dabigatrán y AVK<sup>37-41</sup>
- **El riesgo de sangrado gastrointestinal para Dabigatrán 150 mg fue significativamente superior, comparado con Warfarina**<sup>9</sup> (RR=1,23; IC 95%: 0,96 a 1,59). Este resultado se confirma en más de 14 estudios en vida real<sup>20</sup>
- La probabilidad de hemorragia se incrementa desde un 2-3% a concentraciones de 50 ng/mL a más del 9% para concentraciones de 300 ng/mL y del 12% para concentraciones superiores<sup>42</sup>. Algunos autores recomiendan monitorizar niveles plasmáticos<sup>43</sup>
- Un 8-11% de los pacientes presentan **dispepsia**<sup>7,44</sup>
- La administración de un comprimido cada 12 horas podría suponer un peor cumplimiento y adherencia al tratamiento, Aunque en algunos estudios en vida real con seguimiento a 2 años la persistencia del Dabigatrán fue 77% y del 80%<sup>45,46</sup>
- La edad (>80 años) fue un factor de riesgo significativo para aumento de sangrado mayor (p<0,001) en pacientes tratados con Dabigatrán 150 mg, especialmente en relación con el sexo femenino, la insuficiencia renal y el bajo peso; por esta razón se recomienda un ajuste de dosis de 110 mg en mayores de 80 años.<sup>19,23,47</sup>

#### **Contraindicado en<sup>7</sup> (Figura 1):**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 mL/min)

- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. Heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (Enoxaparina, Dalteparina, etc.), derivadas de la heparina (Fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (Warfarina, Rivaroxabán, Apixabán, etc.) excepto bajo circunstancias específicas. Estas son el cambio de tratamiento anticoagulante cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para fibrilación auricular
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: Ketoconazol por vía sistémica, Ciclosporina, Itraconazol y Dronedarona
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante
- No hay estudios específicos para Dabigatrán y cáncer. No se han notificado mayor número de complicaciones que con el resto de ACOD

### **Precauciones**

No se recomienda la administración de Dabigatrán en pacientes con SAAF (Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido) que tengan antecedentes de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína)<sup>48</sup>

## 2. RIVAROXABÁN

### 3.1 Descripción y características farmacocinéticas y farmacodinámicas<sup>49</sup>

Rivaroxabán es un **inhibidor directo altamente selectivo y dosis-dependiente del factor Xa**. Interrumpe la vía común de la cascada de la coagulación inhibiendo la formación de trombina. Se administra por **vía oral**.

**Absorción y Distribución:** Su farmacocinética es lineal hasta aproximadamente 15 mg administrados una vez al día. En el caso de las presentaciones de 2,5 y 10 mg se absorbe rápidamente de manera casi completa, con una biodisponibilidad oral elevada (80-100%) independientemente de las condiciones de ayuno o alimentación. A dosis más altas, muestra una disolución limitada, con una reducción de la tasa de absorción y de su biodisponibilidad. En el caso de los comprimidos de 15 y 20 mg se recomienda la ingesta con alimentos para aumentar la biodisponibilidad del fármaco. La unión a proteínas plasmáticas humanas es alta (aproximadamente 92-95%) siendo la albúmina sérica el principal componente de unión.

**Biotransformación y Eliminación:** Aproximadamente 2/3 de la dosis administrada se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Rivaroxabán es además un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). La mitad del fármaco metabolizado se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente en la orina como principio activo no modificado, con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h (sustancia de bajo aclaramiento). En personas jóvenes, la semivida de eliminación es de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada es de 11 a 13 horas.

### 3.2 Indicaciones terapéuticas y dosificación (Figuras 3 y 4)

**Tratamiento y prevención secundaria de enfermedad tromboembólica venosa** (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar agudos)<sup>50,51</sup>: **15 mg/12h durante 3 semanas. Posteriormente 20 mg/24h** salvo necesidad de ajuste de dosis\*

\* Ajuste de dosis: en función del aclaramiento de creatinina (ACr)

ACr <15 mL/min: contraindicado

ACr 15-30 mL/min: 15mg/12hx3 semanas → 15mg/24h. Usar con precaución. Valorar monitorización de niveles

ACr 30-50 mL/min: 15mg/12hx3 semanas → 15mg/24h

ACr >50 mL/min: 15mg/12hx3 semanas → 20mg/24h

**Prevención del ictus isquémico y embolismo sistémico** en pacientes con **fibrilación auricular no valvular (FANV)**<sup>52</sup>: **20 mg/24h** salvo necesidad de ajuste de dosis\*\*

\*\* **Ajuste de dosis:** en función del ACr

- ACr <15 mL/min: contraindicado

- ACr 15-30 mL/min: 15mg/24h. Usar con precaución. Valorar monitorización de niveles

- ACr 30-50 mL/min: 15mg/24h

- ACr >50 mL/min: 20 mg/24h

**Prevención primaria de enfermedad tromboembólica venosa** (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) **tras cirugía ortopédica** (cadera y rodilla) o en pacientes encamados<sup>53</sup>: **10 mg/24h. No precisa ajuste de dosis** (ACr <15 mL/min contraindicado).

**Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo: 2,5 mg/12h + antiagregación** (AAS o AAS + Clopidogrel o AAS + Ticlopidina). **No precisa ajuste de dosis** (ACr <15 mL/min contraindicado. ACr 15-30 mL/min usar con precaución). Ante la falta de evidencia no se recomienda el uso de este ACOD, salvo en situaciones muy justificadas, junto a las nuevas generaciones de antiagregantes (Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor...)

**Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con enfermedad aterotrombótica estable sintomática** (arteriopatía periférica, enfermedad arterial coronaria): **2,5 mg/12h + AAS. No precisa ajuste de dosis** (ACr <15 mL/min contraindicado. ACr 15-30 mL/min usar con precaución).

### 3.3 Ventajas

Entre las ventajas de Rivaroxabán se encuentran:

- En el tratamiento inicial y continuado de la TVP aguda y de la EP así como en la prevención de sus recurrencias los estudios **EINSTEIN-DVT**<sup>50</sup> y **EINSTEIN-PE**<sup>51</sup> demostraron que Rivaroxabán (15 mg dos veces al día durante 3 semanas y posteriormente Rivaroxabán 20-15 mg una vez al día) no es inferior comparado con Enoxaparina (administrada durante al menos cinco días) y posterior tratamiento con antagonista de la vitamina K (TP/INR 2-3) en relación a la eficacia (tromboembolismo venoso sintomático y recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o bien EP mortal o no mortal). Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante), así como la variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor) fueron similares en ambos grupos de tratamiento. El beneficio clínico neto pre-especificado (variable principal de eficacia más episodios hemorrágicos mayores) mostró un HR de 0,67 (EIC 95%: 0,47 - 0,95), valor nominal de  $p = 0,027$ ) en favor de Rivaroxabán.
- En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores o encamados el ensayo **RECORD4**<sup>52</sup> demostró que Rivaroxabán (a dosis de 10 mg una vez al día, iniciado no antes de 6 horas después de la intervención quirúrgica) redujo significativamente la tasa de tromboembolismo venoso total (cualquier TVP detectada mediante flebografía o sintomática, EP no mortal y muerte) y la tasa de TEV mayor (TVP proximal, EP no mortal y muerte relacionada con TEV) comparado con enoxaparina (dosis de 40 mg una vez al día, administrada 12 horas antes de la intervención). En estos ensayos clínicos, la tasa de TEV sintomático (TVP sintomática, EP no mortal, muerte relacionada con TEV) fue más baja en los pacientes tratados con Rivaroxabán, en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina. Finalmente, la variable principal de seguridad (hemorragia mayor), mostró tasas comparables entre los pacientes tratados con 10 mg de Rivaroxabán, en comparación con 40 mg de Enoxaparina.
- En pacientes con FANV, el estudio **ROCKET AF**<sup>53</sup> demostró que Rivaroxabán 20-15 mg/día no es inferior, respecto al tratamiento con Warfarina, en la prevención de ictus o embolia sistémica, asociando un menor riesgo de sangrados intracraneales y fatales. Durante el periodo de seguimiento el grupo de pacientes tratados con Rivaroxabán presentó una tasa de eventos del 1,7%/año, mientras que entre los tratados con Warfarina la tasa de eventos fue de 2,2%/año. (RR=0,79 para el grupo de Rivaroxabán, IC 95% 0,66-0,96;  $p < 0,001$  para no inferioridad). La tasa de sangrados clínicamente relevante fue similar entre ambos grupos (14,9%/año en el grupo de Rivaroxabán y 14,5%/año en el grupo de Warfarina, con una diferencia no significativa) observando una reducción significativa del riesgo de hemorragia intracraneal (0,5% frente a 0,7%;  $p = 0,02$ ) o de muerte debida a sangrado (0,2% frente a 0,5%;  $p = 0,003$ ) en el grupo de pacientes tratados con Rivaroxabán. Estos hallazgos han sido corroborados en estudios de práctica clínica en vida real<sup>54-57</sup>
- En pacientes con síndrome coronario agudo, el estudio **ATLAS ACS 2-TIMI 51**<sup>58</sup> demostró que Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día, co-administrado con AAS o con AAS más una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina) administrados entre las 24 horas 7 días tras el evento, es más eficaz en la reducción adicional de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares (prevención de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio o ictus en pacientes con un SCA reciente) que el tratamiento antiagregante estándar. En pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria las tasas de incidencia de hemorragia mayor fueron superiores en los pacientes tratados con Rivaroxabán, sin embargo, las tasas de incidencia estuvieron equilibradas para los acontecimientos hemorrágicos fatales, la hipotensión que requiere tratamiento con agentes inotrópicos por vía intravenosa y la intervención quirúrgica para la hemorragia en curso. No hubo diferencias en la tasa de hemorragias en el resto de pacientes. En pacientes con FANV sometidos a ICP con colocación de stent el **PIONEER AF-PCI**<sup>59</sup> la administración de Rivaroxaban 15 mg más un inhibidor del P2Y12 o Rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día más doble tratamiento antiagregante (clopidogrel 75 mg o inhibidor del P2Y12 alternativo más ácido acetilsalicílico) mostró una reducción significativa de los acontecimientos hemorrágicos clínicamente significativos en

comparación con pauta de AVK más doble antiagregación sin diferencias en la tasa de acontecimientos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus)

- En pacientes con enfermedad aterotrombótica sintomática estable, los estudios **COMPASS**<sup>60</sup> y **COMPASS-CABG**<sup>61</sup> demostraron que Rivaroxabán 2,5 mg c/12h reduce significativamente la variable primaria compuesta de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio o ictus. También la primera variable secundaria (muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus) se redujo significativamente. Un análisis retrospectivo adicional mostró una reducción nominalmente significativa en las tasas de incidencia de trombosis del stent en comparación con placebo
  - Posología en una única toma diaria
  - Posibilidad de administración por sonda nasogástrica
  - Valorar en pacientes con FAVN y alto riesgo embolígeno<sup>62</sup>
  - Eficacia igual o superior a AVK en pacientes con FAVN y antecedentes de diabetes mellitus<sup>63-65</sup>
  - Eficacia y seguridad superior a AVK en pacientes con riesgo de empeoramiento de función renal<sup>66</sup>
- Solicitada autorización a la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento en enfermedad tromboembólica venosa aguda en niños (dosis ajustada al peso)<sup>67</sup>

### 3.4. Desventajas

#### **Contraindicaciones (Figura 2)**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto
- Tratamiento concomitante del SCA con tratamiento antiagregante en pacientes que han sufrido un ictus o un ataque isquémico transitorio (AIT)
- Tratamiento concomitante de la EAC/EAP con AAS en pacientes que han sufrido un ictus hemorrágico o lacunar previo, o cualquier otro tipo de ictus en el plazo de un mes
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Aclaramiento de creatinina <15 mg/min
- Cirrosis hepática estadios Child-Pugh B o C
- Tratamiento con inhibidores de la proteasa del VIH (Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir)
- Tratamiento concomitante con otros anticoagulantes
- Administración sistémica de antimicóticos azólicos (Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol)
- Lesión o enfermedad con riesgo significativo de sangrado mayor (úlceras gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores)

### **Precauciones**

- Evidencia limitada para dosis reducidas
- Evitar en pacientes con antecedentes o alto riesgo de sangrado intracraneal<sup>68-70</sup>
- Evitar en pacientes con alto riesgo de sangrado extracraneal, especialmente de hemorragia digestiva<sup>68,70-73</sup>
- Evitar en pacientes >75 años<sup>74,75</sup>
- Evitar en pacientes con remplazo de válvula aórtica transcatóter<sup>76</sup>
- No se recomienda la administración de Rivaroxabán en pacientes con SAAF (Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido) que tengan antecedentes de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína)<sup>48</sup>
- Sin evidencia en pacientes con ictus isquémico de etiología criptogénica<sup>77</sup>
- Sin evidencia en pacientes con antecedentes personales de insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica estable sin fibrilación auricular<sup>78</sup>

## 4. APIXABÁN

### 4.1 Descripción y características farmacocinéticas y farmacodinámicas

Apixabán es un inhibidor directo, altamente selectivo y reversible del factor Xa, tanto en su forma libre como unido al complejo protrombinasa. Ejerce directamente su acción sin necesidad de la antitrombina y no requiere una biotransformación previa.

**Absorción y Distribución:** Tras la administración oral en adultos sanos, aproximadamente el 50-66% se absorbe en el estómago e intestino delgado y la concentración máxima se alcanza entre 1 y 3 horas. La ingesta de alimentos no afecta a la concentración máxima o al área bajo la curva. El 87% del Apixabán administrado se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Tiene una vida media aproximada de 12 horas y se administra en 2 dosis diarias.

**Biotransformación y Eliminación:** La eliminación implica múltiples mecanismos, incluido el metabolismo y la eliminación por vía biliar y renal del compuesto original sin modificar. El aclaramiento renal es responsable del 27% del aclaramiento total. Apixabán es oxidado a través del citocromo CYP hepático. El potencial para inhibir o inducir a CYP o generar metabolitos activos es mínimo. Es un sustrato, pero no un inductor o inhibidor de la glucoproteína-P (gp-P), transportador localizado principalmente en endotelio intestinal que favorece la eliminación fecal de fármaco<sup>79,80</sup>.

### 4.2 Indicaciones terapéuticas y dosificación (Figuras 5 y 6)

#### **Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:**

Los ensayos clínicos ADVANCE-2 (artroplastia de rodilla)<sup>81</sup> y ADVANCE-3 (artroplastia de cadera)<sup>82</sup>, compararon Apixabán 2.5 mg cada 12 horas con enoxaparina 40 mg cada 24 horas. Apixabán mostró una disminución estadísticamente significativa de la variable primaria de eficacia, compuesta por eventos de ETEV totales/muertes por cualquier causa. La variable de seguridad tanto de hemorragia mayor (HM) como la variable compuesta de HM y hemorragia no mayor clínicamente relevante (NMCR) fue similar en ambos grupos. Por tanto, resultó más eficaz que Enoxaparina y al menos, igual de seguro.

La dosis aprobada fue **Apixabán 2.5 mg administrado 2 veces al día**, iniciado entre 12 y 24 horas después de la cirugía. En insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min) no se recomienda ajuste de dosis, pero debe utilizarse con precaución<sup>79</sup>. En la ficha técnica del fármaco se recomienda mantener el tratamiento 10-14 días en reemplazo de rodilla y 32-38 días en el caso de reemplazo de cadera. Sin embargo, las recomendaciones de las guías actuales son mantener el tratamiento 35 días en ambas cirugías<sup>80</sup>.

**Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más de los siguientes factores de riesgo: ictus o ataque isquémico transitorio previos, edad  $\geq$  75 años, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca sintomática:** en el ensayo clínico ARISTOTLE<sup>83</sup> pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo de ictus fueron aleatorizados a recibir Warfarina o Apixabán 5 mg cada 12 horas, reduciendo dosis de Apixabán a la mitad en el caso de cumplir dos o más de los siguientes criterios: edad  $\geq$  80 años, peso  $\leq$  60 kg o creatinina sérica  $\geq$  1.5 mg/dL. Se excluyeron pacientes con ACr menor de 25 mL/min. Apixabán redujo de forma significativa la incidencia de ictus/embolia sistémica comparado con Warfarina (HR Apixabán: 0,79; IC 95% 0,66-0,95;  $p < 0,001$  para no inferioridad;  $p = 0,01$  para superioridad). También redujo de forma significativa la incidencia de hemorragia mayor (HM) (HR=0,69; IC 95%: 0,60-0,80;  $p < 0,001$ ), hemorragia intracraneal (HR=0,51; IC 95%: 0,35-0,75;  $p < 0,001$ ) y tasa de mortalidad por cualquier causa (HR=0,89; IC 95%: 0,80-0,99;  $p = 0,047$ ).

El ensayo clínico AVERROES<sup>84</sup> valoró la eficacia de Apixabán en pacientes con FANV no candidatos o reacios a AVK en comparación con AAS. Se aleatorizaron a recibir Apixabán 5 mg cada 12 horas (un 6,4% recibieron 2.5 mg al cumplir criterios de reducción habituales) o AAS a una dosis entre 81 y 324

mg/día. El estudio se suspendió prematuramente por una clara superioridad en eficacia (ictus isquémico o hemorrágico o embolia sistémica) de Apixabán sobre AAS (HR Apixabán: 0,45; IC 95%: 0,32-0,62;  $p < 0,001$ ) con un perfil similar de seguridad, hemorragia mayor (HR Apixabán: 1,13; IC 95%, 0,74-1,75;  $p = 0,57$ ). La tasa de hemorragias intracraneales también fue similar. Por tanto, Apixabán redujo el riesgo de ictus o embolia sistémica sin aumentar de manera significativa el riesgo de sangrado, en comparación con AAS.

La dosis aprobada fue **Apixabán 5 mg cada 12 horas** reduciendo a **2.5 mg cada 12 horas** en caso de insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min) o si existen al menos dos de los siguientes criterios: edad  $\geq 80$  años, peso  $\leq 60$  kg o creatinina sérica  $\geq 1.5$  mg/dL<sup>79</sup>.

**Tratamiento y prevención secundaria de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en pacientes adultos:** en el ensayo clínico AMPLIFY<sup>85</sup>, pacientes con TVP o EP fueron aleatorizados a recibir Apixabán (10 mg/12h durante una semana, seguida de 5 mg/12h) o tratamiento convencional con Enoxaparina y Warfarina durante 6 meses. Apixabán mostró no inferioridad en la eficacia (variable primaria compuesta por ETEV recurrente sintomática o muerte por ETV) (RR: 0,84; IC 95%: 0,60-1,18), mientras que mostró superioridad en la seguridad, tanto en la variable de HM (RR: 0,31; IC 95%: 0,17-0,55,  $p = 0,001$ ) como en la variable compuesta de HM más hemorragias NMCR (RR: 0,44; IC 95%: 0,36-0,55,  $p < 0,001$ ).

En el ensayo clínico AMPLIFY-EXT<sup>86</sup>, después de haber completado un período inicial de 6-12 meses de tratamiento anticoagulante por un episodio de ETEV, los pacientes fueron aleatorizados a recibir Apixabán 5mg/12h, 2,5 mg/12h o placebo durante 12 meses. Ambas dosis de Apixabán mostraron una eficacia (ETEV recurrente sintomática o muerte por cualquier causa) superior a placebo [5 mg/12h (RR: 0,36; IC 95%: 0,25-0,53); 2,5 mg/12h (RR: 0,33; IC 95%: 0,22-0,48)]. No hubo diferencias frente a placebo con ambas dosis de Apixabán, ni en las HM [5 mg/12h (RR: 0,25; IC 95%: 0,03-2,24); 2,5 mg/12h (RR: 0,49; IC 95%: 0,09-2,64)] ni en la variable compuesta de HM más hemorragia NMCR [5 mg/12h (RR: 1,62; IC 95%: 0,96- 2,73); 2,5 mg/12h (RR: 1,20; IC 95%: 0,69-2,10)]. Por tanto, ambas dosis de Apixabán (2,5 mg y 5 mg) redujeron el riesgo de recurrencia comparado con placebo, sin incrementar el riesgo de sangrado.

La dosis aprobada de Apixabán fue **10 mg cada 12 horas** durante los 7 primeros días, seguida de **5 mg cada 12 horas** un mínimo de 3-6 meses. En aquellos en que se recomienda prevención secundaria (más allá de los 6 meses), la dosis es **2,5 mg cada 12 horas**. No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada. Se excluyeron de los ensayos a los pacientes con ACr  $< 25$  mL/min por lo que se debe usar con precaución en insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min)<sup>79</sup>.

<b>Tabla 1: Posología de Apixabán</b>	
<b>Indicaciones</b>	<b>Posología</b>
Prevención de ETEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	2,5 mg/12h En insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min) no se recomienda ajuste de dosis. Utilizar con precaución
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en FANV	5 mg/12h 2,5 mg/12h <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min)</li> <li>- Dos de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Edad ≥ 80 años</li> <li>○ Peso corporal ≤ 60 kg</li> <li>○ Creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL</li> </ul> </li> </ul>
Tratamiento y prevención secundaria de ETEV	10 mg/12h x 7 días, seguido de 5 mg/12h un mínimo de 3 -6 meses Prevención secundaria (a partir de 6 meses): 2,5 mg/12h No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada. Usar con precaución en insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min)

### 4.3 Ventajas

Entre las ventajas de Apixabán se encuentran:

- Los comprimidos de Apixabán pueden triturarse y administrarse por sonda nasogástrica<sup>79</sup>
- En su ensayo pivotal, Apixabán ha demostrado superioridad frente a Warfarina en reducir el riesgo de ictus/ES, mortalidad por cualquier causa y también sangrado mayor<sup>83</sup>
- Es una alternativa superior al AAS en pacientes con FANV no elegibles para terapia con AVK. Es el único ACOD que tiene un ensayo diseñado al respecto<sup>84</sup>
- Se asoció con una reducción significativa en tasas de sangrado mayor extracraneal y sangrado gastrointestinal cuando se compara con Dabigatrán 150 mg y Rivaroxabán, tanto en análisis indirecto basado en ensayos pivotaes<sup>87</sup> como en vida real<sup>88</sup>
- Es el ACOD de elección en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva, con perfil de seguridad similar a Warfarina
- Se sugiere como primera opción de tratamiento en mayores de 75 años<sup>89,90</sup>
- Es el ACOD con menor eliminación renal, lo que le convierte en una buena opción en insuficiencia renal, tanto la dosis 5 mg como 2,5 mg (si cumple criterios de reducción)<sup>90</sup>. En casos de aclaramiento por debajo de 30 mL/min se recomienda monitorización biológica
- Se mantienen los beneficios de eficacia y seguridad en comparación con Warfarina independientemente del número de comorbilidades y/o de tratamientos concomitantes<sup>91,92</sup>
- El estudio AXAFA mostró que el tratamiento continuado con Apixabán a dosis habituales es una alternativa segura y eficaz a AVK en pacientes con FANV con riesgo de ictus que son sometidos a ablación<sup>79,93</sup>
- El estudio EMANATE demostró eficacia y seguridad comparables entre Apixabán y heparina/AVK en procedimientos de cardioversión. Se realizó la cardioversión después de 5 dosis de Apixabán 5 mg/12h (2,5 mg si cumple criterios de reducción) o al menos dos horas después de una dosis de carga de 10 mg (o una dosis de carga de 5 mg si cumple criterios de reducción) si se requería cardioversión temprana<sup>79,94</sup>
- El estudio AUGUSTUS, que comparó Apixabán a dosis habituales con AVK, dentro de la doble o triple terapia antitrombótica, muestra que en pacientes con FANV y SCA y/o sometidos a angioplastia, Apixabán reduce de forma significativa el riesgo de sangrado mayor o sangrado NMCR vs AVK. A los 6 meses, los pacientes que recibieron inhibidor de P2Y12 con o sin AAS

mostraron menores tasas de muerte y hospitalización con Apixabán y tasas similares de eventos isquémicos comparados con AVK. Los resultados confirman el perfil de seguridad de Apixabán vs AVK con la pauta posológica habitual reduciendo además la muerte y las hospitalizaciones por cualquier causa en esta población de alto riesgo de sangrado. Apixabán aporta evidencia clínica en triple terapia combinando un ACOD con dosis aprobada para prevención de ictus y dos antiagregantes<sup>95</sup>

#### 4.4 Desventajas:

- Se administra 2 veces al día, si bien es cierto, que las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas serían más estables y, además, en caso de olvido de dosis, podría tener menor repercusión que en ACOD de dosis única diaria<sup>96</sup>
- El antídoto aún no está comercializado en España<sup>1</sup>, aunque en caso de hemorragias moderadas a severas o necesidad de procedimientos invasivos urgentes, el uso de Concentrado de Complejo Protrombínico (CCP) para el control del sangrado se ha demostrado eficaz y seguro
- No se recomienda en embarazo o lactancia, no existen datos en esta población<sup>79</sup>
- No se debe usar en  $ACr < 15 \text{ mL/min}$ <sup>79</sup>
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B) y no se debe usar en insuficiencia hepática grave (Child Pugh C)<sup>79</sup>
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con  $ALT/AST \geq 2 \times \text{LSN}$  o bilirrubina total  $\geq 1.5 \times \text{LSN}$ , ya que esta población se excluyó de los ensayos clínicos<sup>79</sup>
- No se recomienda en pacientes que reciben tratamiento sistémico con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P, tales como azoles o inhibidores de la proteasa de VIH, al aumentar significativamente la concentración de Apixabán. La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P pueden causar una reducción importante de los niveles Apixabán<sup>79</sup>
- No se recomienda su uso en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad, el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios tromboticos recurrentes que el tratamiento con AVK<sup>79</sup>
- No se ha establecido la eficacia y seguridad de Apixabán en el tratamiento y prevención secundaria de la TVP o EP en pacientes con cáncer activo<sup>79</sup>. Si bien es cierto que se acaba de publicar el ensayo ADAM VTE cuyas conclusiones apuntan a que Apixabán (a dosis habituales en esta indicación) se asocia con menos recurrencias de TEV, similar tasa de HM más hemorragia NMCR y con tendencia a menos HM comparado con Dalteparina, para el tratamiento del TEV en pacientes con cáncer (no significativa la diferencia de HM por escasas hemorragias en ambos brazos)<sup>97</sup>. Se excluyeron pacientes con trombocitopenia  $< 50.000$  y hubo escasa representación de pacientes con tumores urogenitales, gastrointestinales y del sistema nervioso central. Próximamente se publicarán los resultados del estudio CARAVAGGIO, de diseño similar pero mayor número de pacientes

#### **Contraindicaciones (Figura 5):**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (lactosa)
- Sangrado activo, clínicamente significativo
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante
- Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía 6 cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxaban, dabigatran, etc.),

excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular

- Alergia al principio activo o excipientes (lactosa)
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Hepatopatía asociada a coagulopatía o a riesgo relevante de hemorragia
- Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor
- Tratamiento concomitante con otro anticoagulante<sup>79</sup>

**Precauciones:**

- No se recomienda la administración de Apixabán en pacientes con SAAF (Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido) que tengan antecedentes de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiopina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína)

## 5. EDOXABÁN

### 5.1. Descripción y características farmacocinéticas y farmacodinámicas

Edoxabán es un inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del factor Xa de la coagulación, así como un inhibidor de actividad de la protrombinasa, lo que reduce la producción de trombina y prolonga el tiempo de coagulación<sup>98,99</sup>.

**Absorción y Distribución:** Edoxabán se absorbe alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 62%. Los alimentos aumentan la exposición máxima en diversos grados, pero tienen un efecto mínimo en la exposición total. La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones no afectó de forma relevante a la exposición. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en 3 días.

**Biotransformación y Eliminación:** Edoxabán se metaboliza (hidrólisis, conjugación u oxidación por CYP3A4/5 [ $<10\%$ ]) a tres metabolitos activos, el predominante es activo y alcanza menos del 10 % de la exposición del compuesto original en sujetos sanos. Edoxabán es además sustrato del transportador glucoproteína P (P-gp). El aclaramiento renal representa aproximadamente el 35% de la dosis administrada. El metabolismo y la excreción biliar/intestinal representan el resto del aclaramiento. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) con la administración oral es de 10 a 14 horas.

### 5.2. Indicaciones Terapéuticas y Dosificación (Figuras 7 y 8)

**Prevención del ictus y embolia sistémica en FANV:** tras los resultados del ensayo clínico pivotal ENGAGE AF-TIMI 48, Edoxabán está aprobado en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos<sup>100,101</sup>. El resultado mostró una tasa de ictus y embolia sistémica del 1,5% por año en el grupo de Warfarina bien controlada, del 1,18% al año en el grupo de Edoxabán 60 mg al día ( $p>0,001$  para no inferioridad;  $p=0,02$  para superioridad) y el 1,61% al año en el grupo de Edoxabán 30 mg al día ( $p=0,005$  para no inferioridad; sin diferencias significativas para superioridad). A la luz de los resultados, la dosis recomendada de Edoxabán es de 60 mg una vez al día. Sin embargo, se recomienda reducir la dosis a 30 mg una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina 15-50 mL/min). Por debajo de 30 mL/min se recomienda monitorización biológica
- Peso corporal bajo  $\leq 60$  kg
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): Ciclosporina, Dronedarona, Eritromicina o Ketoconazol.

**Tratamiento y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP:** con los resultados del ensayo clínico Hokusai-VTE4 se demostró que Edoxabán 60 mg una vez al día después del tratamiento inicial con heparina, no es inferior al tratamiento estándar con Warfarina y TRT (Tiempo en Rango Terapéutico) bien controlado<sup>102</sup>. Los estudios STARS establecieron la eficacia y seguridad de Edoxabán en la prevención del TEV tras cirugía ortopédica, demostrándose más efectivo que Enoxaparina en la prevención de TEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla<sup>103</sup>.

El estudio Hokusai Cancer comparó Edoxabán con dalteparina con la misma eficacia y un aumento de complicaciones hemorrágicas menores<sup>104</sup>. Debe recordarse que los pacientes con filtros de vena cava, plaquetas inferiores a 50.000 por uL y lesiones hepáticas fueron excluidos. El sangrado en tumores gastrointestinales fue mayor con Edoxabán que con Dalteparina en este subgrupo de pacientes.

Los estudios han demostrado una reducción de la tasa de sangrado mayor (tanto regímenes de Edoxabán 60 mg como 30 mg) en comparación con la Warfarina bien controlada, tanto en el caso de la hemorragia intracraneal, sangrado mortal, sangrado con compromiso vital o sangrado no mayor clínicamente significativo. La tasa de hemorragia digestiva fue, sin embargo, mayor en el régimen de

Edoxabán 60 mg en comparación con Warfarina. En comparación con Enoxaparina, Edoxabán mostró un perfil de seguridad similar en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera.

### 5.3 Ventajas

No existen ensayos clínicos que comparen Edoxabán y los demás anticoagulantes orales de acción directa. Existen notables diferencias metodológicas entre los estudios pivotaes que comparan los ACOD con antagonistas de la vitamina K (AVK) (Acenocumarol y Warfarina). Algunos datos comparativos basados en estudios observacionales se muestran en el anexo 1<sup>105</sup>. Al igual que otros ACOD, a Edoxabán se le pueden atribuir ciertas ventajas frente al uso de AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular, como son un rápido comienzo de acción, un efecto antitrombótico predecible y una menor probabilidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos<sup>106-110</sup>. Este perfil farmacológico hace posible su administración a dosis fijas, sin necesidad de monitorización y ajuste posológico rutinario.

Algunas ventajas que pudieran percibirse incluyen:

- En comparación con Warfarina, Edoxabán 60 mg al día (con reducción de dosis a 30 mg al día en los supuestos establecidos) **reduce significativamente la mortalidad de causa cardiovascular y el ictus hemorrágico**. No así la mortalidad por cualquier causa, o el infarto de miocardio. **Reduce significativamente las hemorragias graves, las hemorragias intracraneales y las hemorragias no clínicamente relevantes**.
- El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja las características del entorno de aplicación en nuestro medio
- El ensayo de fase 3 ENGAGE AF-TIMI 48, que evalúa el tratamiento con Edoxabán en FANV, es el ensayo clínico con mayor número de pacientes de los realizados hasta la fecha con un anticoagulante oral de acción directa (más de 21.000) y el de mayor tiempo de seguimiento (mediana de 2,8 años)
- **El estudio ENGAGE AF-TIMI 48**, a diferencia de otros estudios con ACOD, **contemplaba la posibilidad de ajustar la dosis del anticoagulante oral directo no solo al inicio del estudio sino también durante el seguimiento**. Esto podría ser de utilidad, en cuanto a la interpretación de la evidencia observada, en sujetos con cambio en los criterios de dosificación a lo largo del ciclo terapéutico
- **La dosis de Edoxabán es de una vez al día** para las dos indicaciones (Enfermedad Tromboembólica Venosa y Fibrilación Auricular), lo que podría suponer una mejora en el cumplimiento y la adherencia al tratamiento
- En el escenario del tratamiento y prevención de recurrencias de la enfermedad tromboembólica venosa Edoxabán, a diferencia de Rivaroxabán y Apixabán, **no precisa duplicar la dosis** en las primeras semanas de tratamiento **ni variar su frecuencia de administración**

### 5.4. Desventajas

- En el estudio pivotal sólo se incluyeron pacientes con una puntuación en la escala **CHADS2  $\geq 2$**  por lo que en pacientes con **riesgo tromboembólico bajo la aplicabilidad de los resultados podría ser más limitada**
- En cuanto a la dosis reducida, si bien se testó de manera independiente en el ensayo pivotal, los resultados se publicaron en forma agrupada de ambas dosis (60 y 30 mg)
- No recomendado en **ACr  $< 15$  mL/min** ni en **insuficiencia hepática severa**
- Uso con precaución en pacientes con ALT/AST  $\geq 2$ xLSN o bilirrubina total  $\geq 1,5$ xLSN
- En pacientes con FANV y un **aclaramiento de creatinina elevado** ( $>120$  mL/min; hiper-filtrantes), algunos sub-estudios del ensayo pivotal mostraron una tendencia a menor eficacia comparado con un AVK bien controlado. Aunque estos datos han sido rebatidos con posterioridad en la literatura, se recomienda manejo con precaución (valorar monitorización biológica en estos casos)
- Se asocia, con un incremento significativo de las hemorragias gastrointestinales graves frente a Warfarina

**Contraindicado en:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Sangrado activo clínicamente significativo. Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante
- Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Hipertensión grave no controlada
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., HNF, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable
- Embarazo y lactancia

**Precauciones:**

- Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento
- Se debe vigilar el aclaramiento de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado
- No se recomienda la administración de Edoxabán en pacientes con SAAF (Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido) que tengan antecedentes de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína)

## 6. RECOMENDACIONES Y CONSENSO DEL USO DE ACOD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

### 6.1 Indicaciones Aprobadas

Los ACOD actualmente comercializados en España tienen aprobadas las siguientes indicaciones:

Indicaciones	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Prevención primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica	SI	SI	SI	NO
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo (Prevención del ictus en fibrilación auricular)	SI	SI	SI	SI
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)	SI	SI	SI	SI
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo, en ausencia de Fibrilación Auricular	NO	SI	NO	NO
Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con enfermedad aterotrombótica estable sintomática, en ausencia de Fibrilación Auricular	NO	SI	NO	NO

Tan importante como conocer las indicaciones aprobadas, es saber identificar en qué circunstancias clínicas los ACOD **NO** están indicados (e incluso están formalmente contraindicados):

<ul style="list-style-type: none"><li>- Fibrilación Auricular valvular: definida como estenosis mitral moderada o severa</li><li>- Prótesis valvular mecánica</li><li>- Insuficiencia renal con Filtrado Glomerular menor o igual a 15 mL/min</li><li>- Pacientes en diálisis</li><li>- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (ketoconazol, ciclosporina, itraconazol...)</li><li>- Prevención del tromboembolismo en pacientes con Síndrome Antifosfolípido</li><li>- Prevención y tratamiento del TEV en pacientes con cáncer activo (en estudio)</li></ul>
---

\*modificado de<sup>111</sup>

### 6.2 Sugerencias de empleo de los ACOD

La evidencia disponible en distintos ítems de eficacia y seguridad acerca de cada uno de los cuatro ACOD según sus respectivos estudios pivotaes es la siguiente:

#### Posología:

- Rivaroxabán y Edoxabán: una vez al día
- Dabigatrán y Apixabán: un comprimido cada 12 horas

#### Beneficios frente a AVK en prevención de ictus y embolia sistémica:

- Dabigatrán 150 mg y Apixabán 5 mg: superiores a Warfarina
- Dabigatrán 110 mg, Rivaroxabán y Edoxabán: no inferioridad frente a Warfarina

#### Prevención de hemorragia mayor:

- Dabigatrán 110 mg, Apixabán y Edoxabán: menor número de hemorragias mayores con diferencias significativas en comparación con Warfarina
- Dabigatrán 150 mg y Rivaroxabán: similar número de hemorragias que Warfarina

#### Prevención de hemorragia intracraneal:

Todos los ACOD fueron superiores a Warfarina en la prevención de hemorragias intracraneales, sin embargo, en valor de NNT (Número Necesario de Tratamiento para evitar un evento) es distinto para los 4 fármacos:

- Edoxabán: 99
- Dabigatrán 110 mg: 101
- Dabigatrán 150 mg: 117
- Apixabán: 129
- Rivaroxabán: 247

#### Hemorragia gastrointestinal:

Dabigatrán 150 mg y Rivaroxabán, Edoxabán 60 mg se asociaron en los ensayos pivotaes con un incremento significativo en el número de hemorragias gastrointestinales en comparación con Warfarina, no así para el Apixabán que presentó una tasa de hemorragias gastrointestinales similares a AVK.

#### Agente de reversión:

El único ACOD que, hasta el momento, cuenta con agente de reversión es Dabigatrán, mediante el uso de Idarucizumab.

El resto de ACOD comparten como agente de reversión Andexanet alfa, recientemente aprobado por la FDA norteamericana y la EMA, pero pendiente de aprobación por el Ministerio de Sanidad español<sup>112</sup>. No obstante, en caso de hemorragias moderadas a severas o necesidad de procedimientos invasivos urgentes, el uso de Concentrado de Complejo Protrombínico para control del sangrado se ha demostrado eficaz y seguro.

	Prevención ictus/embolia sistémica	Prevención ictus	Hemorragia mayor	Hemorragia intracraneal	Hemorragia gastrointestinal	Agente de reversión	Mortalidad
<b>Dabigatrán 150</b>	Superior a Warfarina	Superior a Warfarina	Similar a Warfarina	Beneficio frente a Warfarina	Aumento respecto a Warfarina	Idarucizumab comercializado	12%<Warfarina <sup>†</sup>
<b>Dabigatrán 110</b>	No inferior a Warfarina	No inferior a Warfarina	Beneficio frente a Warfarina	Beneficio frente a Warfarina	Similar a Warfarina	Idarucizumab comercializado	-
<b>Rivaroxabán</b>	No inferior a Warfarina	No inferior a Warfarina	Similar a Warfarina	Beneficio frente a Warfarina	Aumento respecto a Warfarina	Andexanet alfa pendiente de comercialización	Sin diferencias con Warfarina <sup>†</sup>
<b>Apixabán</b>	Superior a Warfarina	No inferior a Warfarina	Beneficio frente a Warfarina	Beneficio frente a Warfarina	Similar a Warfarina	Andexanet alfa pendiente de comercialización	11%<Warfarina*
<b>Edoxabán 60</b>	No inferior a Warfarina	No descrito	Beneficio frente a Warfarina	Beneficio frente a Warfarina	Aumento respecto a Warfarina	Andexanet alfa pendiente de comercialización	Reducción con ambas dosis <sup>†</sup>

<sup>†</sup>mortalidad por causa vascular; \*mortalidad por cualquier causa

En base a la información disponible, se ha realizado una descripción de fortalezas y debilidades de cada fármaco, basada en los estudios pivotaes y en estudios de vida real (ver capítulos anteriores):

<b>Dabigatrán</b>	
<b>Fortalezas</b>	<b>Debilidades</b>
Alto riesgo trombótico: dosis de 150 mg/12 h Ictus previo: dosis de 150 mg/12 h Alto riesgo hemorrágico: dosis de 110 mg/12 h Insuficiencia renal moderada (FGE 30-49 mL/min): 110 mg/12 h Cardioversión eléctrica Intolerancia a la lactosa Agente reversor específico: Idarucizumab Dosis baja (110 mg/12 h) testada en estudios pivotaes de forma independiente y aleatorizada Sin metabolismo hepático (no interacciona con el CYP3A4)	Sangrado gastrointestinal en dosis de 150 mg Insuficiencia renal grave (FGE $\leq$ 30 mL/min) Dispepsia (se puede tratar con IBP) En >80 años: dosis de 110 mg/12 h Edad >80 años y sexo femenino: >riesgo de sangrado Precisa tratamiento inicial con HBPM en TEV

Modificado de<sup>113</sup>

<b>Rivaroxabán</b>	
<b>Fortalezas</b>	<b>Debilidades</b>
Polimedicados. La toma única facilita la adherencia Insuficiencia renal moderada (30-49 mL/min) o grave (15-30 mL/min): dosis de 15 mg/24h Ictus previo (prevención secundaria) Cardioversión eléctrica El tratamiento inicial de la ETEV no precisa heparina Necesidad de toma del fármaco de forma triturada (sonda nasogástrica) Paciente coronario con antiagregantes: dosis bajas	Sangrado digestivo Sin agente reversor (en España) Dosis baja estimada por estudios farmacocinéticos (no testada en el estudio pivotal) Precisa modificación de dosis a lo largo del tratamiento del TEV Evitar en pacientes con recambio valvular aórtico transcatóter Uso limitado en insuficiencia hepática

Modificado de<sup>113</sup>

<b>Apixabán</b>	
<b>Fortalezas</b>	<b>Debilidades</b>
Ictus previo (prevención secundaria) Insuficiencia renal <ul style="list-style-type: none"> <li>- Moderada (FGE: 30-49 mL/min): 5 mg/12 h (+&gt;80 años y /o peso&lt;60 kg: 2,5 mg/12 h)</li> <li>- Grave (FGE: 15-29 mL/min): 2,5 mg/12 h</li> </ul> Antecedentes de hemorragia gastrointestinal Alto riesgo hemorrágico Dispepsia Edad avanzada (>85-90 años) /pacientes frágiles* Cardioversión eléctrica Necesidad de toma del fármaco de forma triturada	Dosis baja estimada por estudios farmacocinéticos (no testada en el estudio pivotal) Dosis dependiente de edad, peso y función renal Sin agente reversor (en España) Precisa modificación de dosis a lo largo del tratamiento del TEV Uso limitado en insuficiencia hepática

\*término de difícil definición y sometido a la subjetividad del observador

Modificado de<sup>113</sup>

<b>Edoxabán</b>	
<b>Fortalezas</b>	<b>Debilidades</b>
Polimedificados: la toma única facilita la adherencia La toma única se mantiene en las indicaciones de FANV y TEV No cambia la dosis a lo largo de todo el tratamiento del TEV El tratamiento inicial de la ETEV no precisa heparina Cardioversión eléctrica Insuficiencia renal moderada (30-49 mL/min) o grave (15-30 mL/min): dosis de 30 mg/24 horas Pacientes con intolerancia a la lactosa	Sangrado digestivo Dosis baja estimada por estudios farmacocinéticos Uso limitado en insuficiencia hepática Sin agente reversor (en España)

Modificado de<sup>113</sup>

De este análisis y la bibliografía disponible, considerando que no existen estudios comparativos entre ACOD, hemos intentado realizar una aproximación a perfiles de pacientes en los que un determinado ACOD sería de elección sobre los demás, siempre sometida esta decisión al criterio y la experiencia del clínico prescriptor:

<b>Tipo de paciente</b>	<b>Dabigatrán</b>	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Apixabán</b>	<b>Edoxabán</b>
Alto riesgo hemorrágico	<b>++110 mg/12 h</b>	-	<b>++</b>	<b>+</b>
Alto riesgo de ictus isquémico y bajo riesgo de sangrado	<b>++150 mg/12 h</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
Ictus previo (prevención secundaria)	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
Antecedentes de hemorragia gastrointestinal	<b>-150 mg/12 h</b> <b>+110 mg/12 h</b>	-	<b>+</b>	-
Cardioversión eléctrica	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
Dispepsia	-	-	<b>+</b>	NE
Intolerancia a la lactosa	<b>+</b>	-	-	<b>+</b>
Insuficiencia renal moderada	<b>110 mg/12 h</b>	<b>15 mg/24 h</b>	<b>+</b>	<b>30 mg/24 h</b>
Insuficiencia renal grave	-	<b>Precaución</b>	<b>2,5 mg/12 h</b>	<b>30 mg/24 h</b>
Edad avanzada	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>++</b>	<b>+</b>
Bajo peso	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>+</b>	<b>30 mg/24 h</b>
Necesidad de toma triturada	-	<b>+</b>	<b>+</b>	NE
Pacientes frágiles*	NE	NE	<b>+</b>	NE
Criterio de eficiencia (coste/efectividad)	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
Polimedificados	-	<b>+</b>	-	<b>+</b>
Enfermo coronario/vascular bajo tratamiento con antiagregantes y en ausencia de Fibrilación Auricular no valvular	NE	<b>+2,5 mg/12h</b>	NE	NE
Evidencia en intervencionismo percutáneo coronario en el paciente con Fibrilación Auricular (no valvular)	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>
Evidencia en ablación de Fibrilación Auricular (no valvular)	<b>++</b>	<b>+</b>	<b>++</b>	<b>++</b>

Tabla modificada de<sup>114</sup>

NE: no hay evidencia

\*tener en cuenta las consideraciones al respecto de la definición de “paciente frágil”

### 6.3 Situaciones especiales

#### 6.3.1. Peso corporal

##### Obesidad

La OMS define el sobrepeso y la obesidad como un IMC superior a 25 – 30 kg/m<sup>2</sup> respectivamente. Si bien la obesidad no fue una contraindicación en los estudios pivotaes de los ACOD, existe preocupación acerca de la eficacia y seguridad de estos fármacos en obesidades severas con IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>. Estos casos deberían ser controlados en Unidades de Trombosis con posibilidades de realizar niveles de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos para optimizar su dosificación<sup>115</sup>.

##### Bajo peso

El bajo peso puede aumentar la exposición a cualquier anticoagulante y, por tanto, aumentar el riesgo de sangrado, especialmente importante en IMC inferiores a 24 kg/m<sup>2</sup>.

Los ACOD pueden usarse de forma relativamente segura en pacientes con pesos entre 50 y 150 kg, pero existen diferencias entre ellos que se detallan a continuación en la tabla 5.

Dabigatrán	Seguro en pesos 50 – 110 kg
Rivaroxabán	No se indica reducción de dosis en pesos < 60 kg
Apixabán	Indicación de reducción de dosis cuando peso < 60 kg y: - creatinina > 1,5 mg/dL o - edad > 80 años
Edoxabán	Peso ≤ 60 kg: dosis 30 mg/24 h

Modificado de<sup>112</sup>

#### 6.3.2 Deportistas

Se recomienda realizar con precaución deportes de contacto en todos los pacientes anticoagulados. Con respecto a los ACOD, aunque existe muy poca evidencia, se recomienda utilizar fármacos de dosis única que se administrará preferiblemente por la noche con objeto de evitar elevadas concentraciones del fármaco durante la actividad física diurna.

Por otra parte, la disponibilidad de agente reversor específico puede tener interés en este tipo de población.

#### 6.3.3 Interacciones farmacológicas

En la tabla 6 a continuación se presentan las principales interacciones farmacológicas se los ACOD, de especial importancia en algunos fármacos como es el de los antiepilepticos<sup>112</sup>.

Tabla 6: principales interacciones farmacológicas con los ACOD*					
Interacciones		Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
↑Actividad anticoagulante	Antimicóticos azólicos	No asociar	No recomendado	No recomendado	Reducción 50% dosis (Ketoconazol)
	Dronedarona	No asociar	Evitar	No recomendado	Reducción 50% dosis
	Inhibidores proteasa	No recomendado	No recomendado		No estudiado
	Macrólidos	Precaución	Precaución		Reducción 50% dosis
	Amiodarona	Precaución (IR)	Precaución si CCr 15-30 mL/in		
	Quinidina	Precaución (IR)			
	Verapamilo	Precaución (110 mg/12 h, administrar juntos)			
↓Actividad anticoagulante	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina	Evitar			Precaución
	Ciclosporina, tacrolimus	No recomendado	No recomendado	No recomendado	No recomendado
<b>AINE</b>	Precaución si vida media larga				
<b>AAS o clopidogrel</b>	Aumento riesgo de sangrado, pero sin interacción farmacocinética				
<b>Otros anticoagulantes</b>	No asociar				

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ACr: aclaramiento de creatinina; IR: insuficiencia renal; Modificado de<sup>112,114</sup>

En la actual situación de pandemia COVID19, nos parece oportuno incluir una serie de recomendaciones en cuanto a interacciones farmacológicas entre ACOD y los productos utilizados en el tratamiento de esta infección:

- en pacientes que deban recibir **Atazanavir** no se recomienda la anticoagulación con Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán ni Edoxabán. En algunas guías estadounidenses indican la posibilidad de que Edoxabán sea usado en sus dosis reducidas cuando se combina el antiviral referido, pero no existe evidencia científica contrastada al respecto
- pacientes que deban recibir **Lopinavir/Ritonavir** no deben ser tratados con Rivaroxabán ni Apixabán. Existen datos preliminares que indican menor interacción con Dabigatrán y Edoxabán. En algunas guías estadounidenses indican la posibilidad de que Edoxabán sea usado en sus dosis reducidas cuando se combina el antiviral referido, pero no existe evidencia científica contrastada al respecto.

- En pacientes que precisen tratamiento con **cloroquina o hidroxicloriguina** debe monitorizarse estrechamente los niveles plasmáticos de los cuatro ACOD pues está referido un incremento de leve a moderado de su actividad anticoagulante
- En pacientes que deban recibir Tocilizumab están descritas leves disminuciones del efecto anticoagulante de Apixabán y Rivaroxán sin que existan interacciones significativas con Dabigatrán ni Edoxabán
- Para pacientes que deban recibir Favipiravir, Interferón Beta, Remdesivir o Rivavirina no están descritas interacciones con ninguno de los cuatro ACOD
- Como criterio general de las sociedades científicas nacionales e internacionales, todo paciente con ACOD que precise hospitalización y/o tratamiento con alguno de los fármacos descritos susceptibles de producir interacciones, se recomienda el paso a HBPM de manera transitoria mientras persista la situación clínica<sup>116</sup>

#### 6.3.4. Pediatría

Para el caso de pacientes pediátricos Rivaroxabán tiene realizado el estudio EINSTEIN-JR y solicitada la autorización a la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento en enfermedad tromboembólica venosa aguda en niños (dosis ajustada al peso)<sup>117</sup>

Dabigatrán tiene en elaboración el estudio DIVERSITY en esta población de pacientes<sup>118</sup>

#### 6.3.5. Laboratorio y ACOD

Los ACOD modifican ciertos parámetros de la coagulación básica:

- En el caso de los fármacos con **actividad anti-Xa (Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán)** se puede modificar el Tiempo de Protrombina (TP), pero este parámetro NO tiene sensibilidad para predecir la concentración de fármaco anticoagulante en sangre, por lo que **no debe ser valorado para su monitorización**. Únicamente se pueden observar alteraciones significativas del TP (TP ratio > 1,5) a las 2-3h tras la toma del fármaco anti-Xa por efecto de su acción. El TTPA es totalmente insensible para los fármacos anti-Xa.
- En el caso de los anticoagulantes **anti-IIa (Dabigatrán)** el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) se alarga de forma sensible y lineal según el aumento de las concentraciones del fármaco en sangre, por lo que es un parámetro útil a concentraciones altas del fármaco con un buen valor predictivo negativo (valor normal traduce ausencia de niveles supra terapéuticos de Dabigatrán). A su vez, el tiempo de Trombina (TT) tiene una elevada sensibilidad a concentraciones bajas, de forma que el valor normal de TT traduce ausencia de efecto de Dabigatrán.

Los métodos de referencia para medir las concentraciones de ACOD son:

- Los ensayos cromogénicos anti-Xa en el caso de Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán
- Los ensayos de Inhibición Directa de Trombina-DTI, para el caso de Dabigatrán

La monitorización de los ACOD está indicada en las siguientes situaciones:

Conocer si el paciente toma el anticoagulante

- Si se precisa una rápida reversión del efecto por complicaciones hemorrágicas, cirugías urgentes o tratamientos que puedan incrementar el riesgo hemorrágico (por ejemplo, agentes fibrinolíticos)
- En complicaciones tromboembólicas, para conocer si se relaciona con incumplimiento o fallo terapéutico
- Determinar el momento óptimo del paso de un anticoagulante a otro
- Reversión para cirugías programadas
- Valorar el riesgo de anticoagulación excesiva en casos de deterioro de la función renal o hepática
- Valorar la dosificación en pacientes con pesos extremos

- Valorar el efecto anticoagulante en intentos de suicidios o intoxicaciones involuntarias. Identificar posibles interacciones medicamentosas y medir su gravedad<sup>119</sup>

### 6.3.6 Recomendaciones en Guías de Tratamiento

**2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation<sup>120</sup> y 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation<sup>121</sup>**

- Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con **FANV** o flutter auricular sometidos a **cardioversión** eléctrica o farmacológica (grado de recomendación I)<sup>122</sup>
- Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA sometidos a **ablación de venas pulmonares**<sup>123</sup>
- Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con **FANV** con alto riesgo de embolismo y enfermedad coronaria aguda con implantación percutánea de **stent coronario** (grado de recomendación IIa)<sup>124</sup>

**Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update<sup>125,126</sup>**

- Profilaxis y tratamiento de la **enfermedad tromboembólica** en **pacientes con cáncer** (grado de recomendación alto). No indicados en determinados tipos de pacientes (no usar en tumores gastrointestinales, hematológicos, del sistema nervioso central, urológicos o en aquellos con alto riesgo de sangrado...)

*Por último, desde la COTAT queremos recordar a los clínicos prescriptores que la sencillez y comodidad de la indicación y administración de un ACOD no debe obviar la necesidad de tener en cuenta que se trata de fármacos anticoagulantes y que, aunque sometidos a muchas menos variabilidades que los fármacos AVK y aunque no precisen controles biológicos de forma habitual, deben tener un seguimiento clínico especialmente en lo referente a adherencia y cumplimiento terapéutico, variabilidades en edad y peso (en los fármacos sensibles a estos parámetros), ingresos hospitalarios, función renal y/o hepática y tratamientos farmacológicos intercurrentes.*

ANEXO 1

**Evaluación de eficacia comparada de los ACOD**

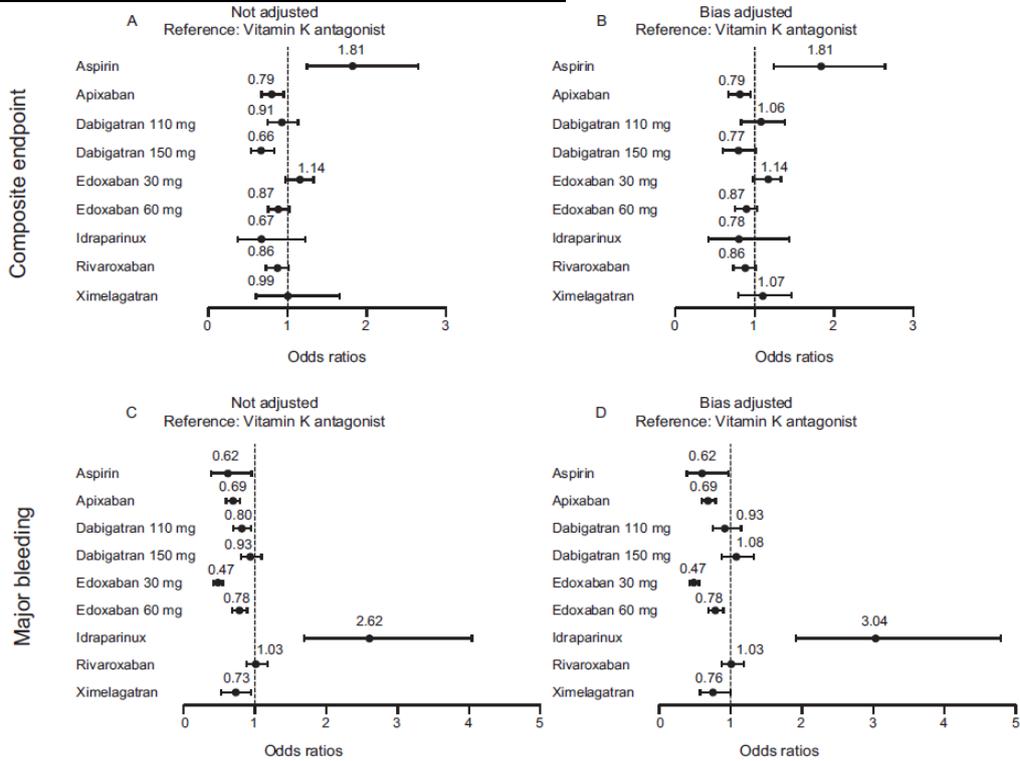


Figura 5. Tomado de Morimoto T, et al. Journal of Cardiology 66 (2015) 466–474.

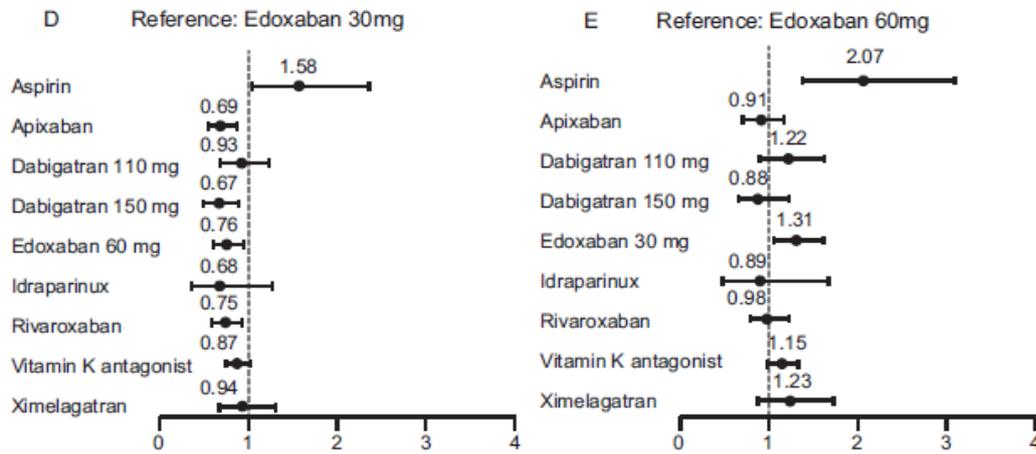


Figura 6. Tomado de Morimoto T, et al. Journal of Cardiology 66 (2015) 466–474.

## ANEXO 2

**IPT 2016. Situaciones en pacientes con fibrilación auricular no valvular en las que los ACOD pueden considerarse una opción terapéutica en el marco del SNS (excluyendo las contraindicaciones generales para TAO):**

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso Acenocumarol o Warfarina
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, definido como la combinación de HAS-BLED  $\geq 3$  y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV [25] y/ o microsangrados corticales múltiples. Los ACOD podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR. Entre otras opciones terapéuticas, los ACOD podrían representar una alternativa en estos pacientes

## 7. GLOSARIO

AAS: Ácido acetilsalicílico  
ACO: Anticoagulación oral  
ACOD: Anticoagulante oral de acción directa  
ACr: Aclaramiento de creatinina  
AIT: Accidente Isquémico Transitorio  
AINES: Antinflamatorios no esteroides  
ALT: Alanina aminotransferasa  
AST: Aspartato aminotransferasa  
AVK: fármaco anti-vitamina K  
CCP: Concentrado de complejo protrombínico  
EP: Embolia pulmonar  
ES: Embolismo sistémico  
FANV: Fibrilación auricular no valvular  
g: Gramo  
gp-P: glicoproteína P  
HIC: Hemorragia Intracraneal  
HM: Hemorragia mayor  
HNF: Heparina no fraccionada  
IIa: Factor II activado  
IBP: Inhibidor de Bomba de Protones  
IC: Intervalo de Confianza  
ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva  
IMC: Índice de Masa Corporal  
IR: Insuficiencia Renal  
LSN: Límite superior de la normalidad  
NMCR: (hemorragia) no mayor clínicamente relevante  
mg: miligramo  
RR: Riesgo Relativo  
TAO: Tratamiento anticoagulante oral  
TEV: Tromboembolismo venoso  
TP: Tiempo de protrombina  
TRT: Tiempo en rango terapéutico  
TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada  
TVP: Trombosis venosa profunda  
Xa: Factor X activado