

GUÍA SOBRE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA/SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA)

Autores (por orden alfabético): Gines Escolar Albadalejo¹, Javier García Frade², M^a Fernanda Lopez Fernandez³, Vanessa Roldán Schilling⁴.
Hospital Clinic Barcelona¹, Hospital Universitario Río Hortega Valladolid², Complejo Hospitalario Universitario A Coruña³, Hospital General Universitario Morales Meseguer Murcia⁴.

ÍNDICE

Introducción2
Métodos2
Farmacología y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes: dabigatran, rivaroxaban, apixaban	
1. Dabigatran3
2. Rivaroxaban6
3. Apixaban8
Indicaciones y posología14
1. Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo de rodilla, programadas14
2. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular15
Aspectos generales15
Dabigatran16
Rivaroxaban17
Autorizaciones18
Tratamiento de la trombosis venosa profunda18
Contraindicaciones19
Interacciones de significado clínico20
Elección de anticoagulantes22
Efecto sobre las pruebas de coagulación25
Monitorización, cuando y como hacer el control27
Actuación en las complicaciones hemorrágicas32
Reversión ante cirugía34
Cambio de AVK a otros anticoagulantes y viceversa35
Cumplimiento del tratamiento37
Coste eficacia en FA no valvular38
Anticoagulantes orales en desarrollo59
Unidades de tratamiento antitrombótico59
Controversias sobre los nuevos anticoagulantes60
Bibliografía64

INTRODUCCIÓN

La anticoagulación oral con fármacos anti-vitamina K presenta limitaciones tales como variabilidad en la respuesta, necesidad de controles frecuentes y tener numerosas interacciones con otros medicamentos.

En los últimos años se están desarrollando de forma intensiva nuevos anticoagulantes (1-3) con mecanismos de acción más específicos, más eficaces, con mayor margen terapéutico de forma que no necesiten control de laboratorio, menores efectos secundarios y que puedan ser administrados por vía oral. Los nuevos anticoagulantes se clasifican en dos grupos dependiendo de su mecanismo de acción, dirigidos a la inhibición del FIIa (trombina) o del FXa.

La lista de nuevos anticoagulantes orales es muy numerosa (4), su amplia variedad de indicaciones terapéuticas, diferentes dosis e interacciones hacen que su aplicación en la práctica clínica sea compleja. Esta guía, que representa a la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y a la Sociedad Española de Hemostasia y Trombosis (SETH), se ha centrado en aquellos nuevos anticoagulantes que hoy día se encuentran en desarrollos más avanzados y con algunas indicaciones aprobadas en nuestro país.

MÉTODOS

Los autores de esta guía han sido seleccionados por ambas sociedades con el fin de facilitar actuaciones en la práctica clínica y unificar criterios, en base a la evidencia científica disponible. Pretende también, intentar dar respuesta a aquellas situaciones todavía no bien definidas por las características del diseño de los estudios publicados que han sentado las bases para su aprobación por la MEA y la Agencia Española del Medicamento.

Las recomendaciones y sugerencias de esta Guía se basan en los estudios aleatorizados disponibles, en publicaciones en los que se analizan diferentes subgrupos de pacientes incluidos en los ensayos clínicos, en las fichas técnicas de los diferentes productos, revisiones sistemáticas, opiniones de expertos, en publicaciones aparecidas en los últimos años y en documentos elaborados por diferentes estamentos.

Se destacan las recomendaciones grado A basadas en estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas o en documentos de las agencias reguladoras de medicamentos. En algunos apartados al carecer de estudios diseñados capaces de resolver algunas de las cuestiones que se plantean, las sugerencias que se hacen son el resultado de consenso entre los participantes en la elaboración de esta Guía y por tanto deberán ser actualizadas a medida de que se dispongan de nuevos estudios y resultados objetivos.

FARMACOLOGÍA Y FARMACODINAMIA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES: DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN.

1. DABIGATRAN

FARMACOLOGÍA

- Dabigatran (BIBR-953; PM 471) y su pro-fármaco dabigatran etexilato (BIBR-1048; PM 723) son moléculas inhibitoras diseñadas a partir de la estructura del complejo formado por la trombina bovina con un péptido inhibidor específico. Dabigatran inhibe de forma selectiva a la trombina humana con una afinidad muy elevada (K_i : 4,5 nM) e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina (IC_{50} : 10 nM) (5).
- En estudios *in vitro* dabigatran prolonga en forma dosis dependiente el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de ecarina (TE) a concentraciones que varían ligeramente entre diferentes especies. Los efectos anticoagulantes tras administración oral se manifiestan en las primeras horas y se mantienen durante 3-8 horas. Dabigatran añadido *in vitro* a concentraciones entre 0,1 y 4,6 μ M a plasma de distintas especies demostró una actividad anticoagulante manifiesta prolongando e incluso doblando el TTPA, el TP y el TE. En estudios *in vitro* en plasma humano dabigatran dobla el TTPA, el TP y el TE a concentraciones de 0,23, 0,83 y 0,18 μ M, respectivamente.
- Dabigatran *in vitro* inhibe la generación de trombina medida por el potencial endógeno de generación de trombina en plasma humano pobre en plaquetas con una CI_{50} = 0.56 μ M (5).
- En estudios *in vivo*, dabigatran prolongó el TTPA en forma dosis dependiente tras administración i.v. en ratas, (0,3, 1 y 3 mg/kg) y monos rhesus (0,15, 0,3 y 0,6 mg/kg). Observándose los efectos máximos entre los 30 y los 120 min. que seguían a la administración y manteniéndose los efectos en las pruebas de coagulación en las 8 horas siguientes (5). La administración oral de dosis únicas entre 10 y 400 mg de dabigatran alteraron de una forma significativa las pruebas de coagulación rutinarias con una clara relación dosis efecto.
- La actividad antitrombótica de dabigatran se ha demostrado en varios modelos animales de trombosis. En un modelo en conejos, dabigatran etexilato redujo la formación de trombos en forma dosis dependiente con una DE_{50} de 4,65 mg/kg, consiguiéndose la máxima inhibición dentro de la primera hora tras la administración (6). En un modelo de trombosis en la vena cava en conejos anestesiados la DE_{50} para dabigatran fue de 194 nM (7).

- Dabigatran inhibe de forma selectiva a la trombina humana con una afinidad muy elevada e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina.
- Dabigatran añadido *in vitro* a concentraciones entre 0,1 y 4,6 μ M en plasma de distintas especies demostró una actividad anticoagulante manifiesta prolongando e incluso doblando el TTPA, el TP y el TE.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

- Tras administración oral de dosis únicas entre 10-400 mg o múltiples desde 50 a 400 mg, tres veces al día durante 6 días se pudieron observar efectos sobre TTPA, TP, tiempo de trombina (TT) y TE, que seguían en paralelo a los niveles determinados en plasma (4, 7, 8).
- El perfil farmacocinético del dabigatran ha sido estudiado en voluntarios sanos y en pacientes incluidos en ensayos clínicos. Stangier et al. (7,8) examinaron la absorción, distribución y eliminación de dosis únicas de dabigatran a dosis comprendidas entre 10 y 400 mg en sujetos sanos. Las concentraciones máximas (C_{max}) en plasma se observaron a las 2 horas de su administración ($t_{max}= 2$ h). La vida media de eliminación estimada fue de 7-9 horas. La mayor parte del dabigatran administrado (80% de la dosis administrada) se elimina sin transformar por la orina. La C_{max} alcanzada con una dosis única de 150 mg no se altera de forma importante por la ingesta de comida ($C_{max}=111$ ng/mL en ayunas y 106 ng/mL tras alimentación), pero la t_{max} tras la ingesta de alimentación se retrasa de 2 a 4 horas. Las prolongaciones en TP, TTPA, y TE se correlacionaron siempre con la evolución de los niveles de dabigatran en plasma.
- Tras la administración de dosis múltiples equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica, las C_{max} se alcanzaron entre 2 y 3 horas, con C_{max} de 184 ng/ml tras 150 mg/12 horas y de 183 ng/ml tras 220 mg/día (9). La semivida de eliminación oscila entre 14 y 17 horas y no sigue un patrón dosis dependiente. Las concentraciones máximas en plasma coinciden con las actividades máximas sobre el TTPA y el TE.

Tras la administración de una dosis única de 10 a 400 mg de dabigatran a voluntarios sanos y a pacientes incluidos en ensayos clínicos,

- La concentración máxima en plasma se observa a las 2 horas de su administración.
- La vida media de eliminación estimada es de 7-9 horas.
- La mayor parte del dabigatran administrado (80% de la dosis administrada) se elimina sin transformar por la orina.
- Las prolongaciones en TP, TTPA, y TE se correlacionaron siempre con la evolución de los niveles de dabigatran en plasma.
- Las concentraciones máximas no se alteran de forma importante por la ingesta de comida, pero el pico máximo de acción se retrasa de 2 a 4 horas.

Tras la administración de dosis múltiples equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica

- La concentración máxima se alcanza a las 2 - 3 horas
- La semivida de eliminación oscila entre 14 y 17 horas y no sigue un patrón dosis dependiente.
- Las concentraciones máximas en plasma coinciden con las actividades máximas sobre el TTPA y del TE.

- Se estudió el perfil farmacocinética / farmacodinámica de dabigatran en poblaciones especiales. La biodisponibilidad de dabigatran no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En estudios adicionales en pacientes sanos de edad avanzada (65-87 años de edad) que recibían dabigatran 150 mg/12h, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas estaban dentro de los valores previstos en poblaciones sanas, pero la biodisponibilidad de dabigatran aumentó de 1,7 a 2 veces

en los sujetos de edad avanzada, muy probablemente debido a una menor eliminación renal del fármaco en pacientes con alteraciones en el aclaramiento de creatinina. Se observó que la eliminación de dabigatran se enlentecía en pacientes con aclaramiento de creatinina <50 ml/min. Estos datos sugieren que se debe tener precaución en la administración de dabigatran en pacientes con insuficiencia renal y que ante la duda se explore la integridad de la función renal.

- La biodisponibilidad de dabigatran no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática moderada
- La biodisponibilidad de dabigatran aumentó de 1,7 a 2 veces en los sujetos de edad avanzada, muy probablemente debido a una menor eliminación renal del fármaco
- Se recomienda explorar la integridad de la función renal en pacientes de edad avanzada y tener precaución en la administración de dabigatran en pacientes con insuficiencia renal.

INTERACCIONES

- Dabigatran no inhibe las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9-Arg, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del CYP *in vitro* (4). No se observaron alteraciones en la farmacocinética o farmacodinamia de dabigatran etexilato en sujetos sanos cuando se coadministró con diclofenaco (inhibidor de CYP2C9), pantoprazol (inhibidor de CYP2C19) o atorvastatina (inhibidor de CYP3A4). Dabigatran etexilato tiene una afinidad moderada por la glucoproteína P (gp-P), mientras que esta afinidad desaparece para dabigatran, la molécula activa. No se han observado interacciones cuando se coadministró con atorvastatina o digoxina, sustratos de la gp-P.
- El ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona están contraindicados en pacientes tratados con dabigatran. Para información detallada ver apartado Interacciones de significado clínico y ficha técnica (10). Dabigatran debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que favorecen el sangrado: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

Dabigatran no inhibe las isoenzimas del CYP *in vitro* ni tiene una afinidad por la glucoproteína P (gp-P)

- No se han observado interacciones cuando se coadministró con: diclofenaco, pantoprazol, atorvastatina o digoxina.
- El ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol, el tacrolimus y dronedarona están contraindicados en pacientes tratados con dabigatran.
- Debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

2. RIVAROXABAN

FARMACOLOGÍA

- Rivaroxaban (BAY 59-7939; PM 435) es un inhibidor potente y selectivo del FXa con una K_i 0,4 nM. A diferencia de dabigatran etexilato, rivaroxaban actúa directamente sin precisar una biotransformación a partir del profármaco para poder desarrollar su actividad anticoagulante. La acción inhibitoria de rivaroxaban sobre el FXa es independiente de la presencia de antitrombina (11).
 - La acción farmacológica de rivaroxaban ha sido descrita en detalle por Perzborn et al. (12). Concentraciones de rivaroxaban entre 0,30-0,49 μ M añadidas *in vitro* al plasma de rata son capaces de duplicar el TP. La capacidad de rivaroxaban para inhibir el FXa es superior en el plasma de conejo (IC_{50} 21 nM) que en el de rata (IC_{50} 290 nM). Concentraciones de rivaroxaban de 0,23 y 0,69 μ M añadidas *in vitro* prolongan al doble el TP y el TTPA respectivamente.
 - La inhibición del FXa ejercida por rivaroxaban reduce la generación de trombina. En estudios *in vitro* rivaroxaban inhibe la generación de trombina en plasma pobre en plaquetas con una concentración inhibitoria IC_{50} para el pico máximo de trombina de 163 nM (13).
 - Rivaroxaban se mostró eficaz en un modelo de trombosis venosa *in vivo* en la rata con una DE_{50} de 0,1 mg kg^{-1} i.v. La acción antitrombótica del rivaroxaban fue evidente en un modelo de derivación arteriovenosa en ratas en el que se apreció un efecto dosis dependiente con una DE_{50} de 1 mg/kg i.v y de 5 mg/kg p.o. (14). Rivaroxaban se mostró también eficaz en un modelo de derivación arteriovenosa en conejos con ED_{50} de 0,6 mg/kg. Los parámetros de la coagulación (TP, TTPA y HepTest) se prolongaban en relación con las dosis. La administración de rivaroxaban no parece alterar de forma significativa los tiempos de sangrado a las dosis eficaces utilizadas en los estudios anteriores.
- Rivaroxaban es un inhibidor potente y selectivo del FXa.
 - La acción inhibitoria de rivaroxaban sobre el FXa es independiente de la presencia de antitrombina.
 - Concentraciones de rivaroxaban de 0,23 y 0,69 μ M añadidas *in vitro* prolongan al doble el TP y el TTPA respectivamente.
- El perfil farmacocinético de rivaroxaban en individuos sanos se investigó en 108 adultos de edades comprendidas entre 19 y 45 años (15). Tras la administración única de comprimidos de 5 a 80 mg, la concentración máxima (C_{max}) en plasma se produjo en las dos horas que seguían a la administración con una t_{max} de 112 min para 5 mg, y de 120 min para 80 mg. Las C_{max} alcanzadas en este estudio oscilaron entre 72 μ g/L tras la administración de 5 mg y de 316 μ g/L con 80 mg. Los incrementos en C_{max}

tras la administración de rivaroxaban a partir de dosis superiores a 10 mg y las áreas bajo la curva no siguen una progresión proporcional a la dosis.

- El perfil farmacocinético de rivaroxaban por vía oral tras múltiples dosis se estudió también a varios regímenes: 5 mg una, dos o tres veces al día; y 10 mg, 20 mg, o 30 mg b.i.d. durante 7 días en varones sanos de edades comprendidas entre 20 y 45 años. Se alcanzaron niveles estables de rivaroxaban en plasma tras 7 días de tratamiento (16). Las concentraciones máximas en plasma se alcanzaban entre 3 y 4 horas (t_{max}) de la administración de rivaroxaban coincidiendo con la máxima inhibición de la actividad del FXa. Las concentraciones máximas alcanzadas (C_{max}) fueron de 85, 123, 158, y 318 $\mu\text{g/L}$ para las dosis de 5 mg b.i.d., 5 mg t.i.d., 10 mg b.i.d. y 20 mg b.i.d. respectivamente. La $t_{1/2}$ para el rivaroxaban en los primeros días fue de 3,7–5,8 h prolongándose en el día 7 hasta las 5,8–9,2 h. Rivaroxaban se elimina en un 33% en forma activa y un 33% en forma inactiva por el riñón y el resto, en forma inalterada, por vía digestiva (17).

Tras la administración de una única dosis de 5 a 80 mg de rivaroxaban a voluntarios sanos,

- La concentración máxima en plasma se produjo a las 2 horas de su administración.
- Los incrementos en la concentración máxima y las áreas bajo la curva, a partir de dosis superiores a 10 mg, no siguen una progresión proporcional a la dosis.

Tras la administración de dosis múltiples equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica

- Las concentraciones máximas en plasma se alcanzaban entre 3 y 4 horas, coincidiendo con la máxima inhibición de la actividad del FXa
- La vida media de eliminación estimada en los primeros días fue de 3,7–5,8 h, prolongándose en el día 7 hasta las 5,8–9,2 h.
- Se elimina en un 33% en forma activa y un 33% en forma inactiva por el riñón y el resto, en forma inalterada, por vía digestiva

- La influencia del peso muy bajo o excesivo sobre los parámetros farmacocinéticos se evaluó tras la administración de dosis de rivaroxaban de 10 mg en voluntarios de pesos distribuidos en grupos (≤ 50 , 70-80, y >120 kg): Las C_{max} alcanzadas fueron un 24% superiores en el grupo de pesos ≤ 50 , mientras que las observadas en voluntarios de >120 kg, fueron similares a las de los individuos de peso normal. No se detectaron diferencias entre los perfiles farmacocinéticos en hombres, mujeres o personas de edad avanzada. El perfil farmacocinético de rivaroxaban no se ve afectado en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), aunque si se afecta en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). Debido a su eliminación renal, rivaroxaban debe de administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

- La concentración máxima alcanzadas en sujetos con pesos ≤ 50 son un 24% superiores, mientras que las observadas en voluntarios de >120 kg, fueron similares a las de los individuos de peso normal.
- No se detectaron diferencias entre los perfiles farmacocinéticos en hombres, mujeres o personas de edad avanzada
- El perfil farmacocinético de rivaroxaban no se ve afectado en pacientes con insuficiencia hepática moderada
- Debe de administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

INTERACCIONES

- Rivaroxaban se metaboliza a través de los citocromos CYP3A4, CYP2J2 y también por otros mecanismos independientes de CYP. No se han observado interacciones entre rivaroxaban y midazolam, ranitidina, hidróxido de aluminio o magnesio, omeprazol, digoxina o atorvastatina. La coadministración de rivaroxaban con antiácidos o ranitidina no modifica las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban (18).
- Rivaroxaban es también un sustrato para la gp-P. La administración conjunta de rivaroxaban con otros fármacos inhibidores potentes de CYP3A4 con moderada acción sobre gp-P como claritromicina o fluconazol, no tiene un impacto farmacodinámico o clínico significativo. La administración conjunta de rivaroxaban con inhibidores potentes de CYP3A4 y de la gp-P incrementan el efecto de rivaroxaban por lo que están contraindicados los tratamientos con ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol o ritonavir. La coadministración de rivaroxaban con inductores potentes de CYP3A4 y gp-P puede reducir sus niveles y eficacia clínica. Para información detallada ver apartado Interacciones de significado clínico y ficha técnica (19).
- Debe tenerse precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

Rivaroxaban se metaboliza a través de los citocromos CYP. Es también un sustrato para la gp-P.

- No se han observado interacciones con: midazolam, ranitidina, hidróxido de aluminio o magnesio, omeprazol, digoxina, atorvastatina, antiácidos o ranitidina
- La administración conjunta con claritromicina o fluconazol, no tiene un impacto farmacodinámico o clínico significativo
- La administración conjunta con rifampicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol o ritonavir esta contraindicada
- Debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

3.- APIXABAN

FARMACOLOGÍA

- Apixaban (BMS 562247; PM 460) es un inhibidor directo y reversible del factor Xa que se une directamente al lugar activo del factor Xa con una elevadísima afinidad ($K_i = 0,08 \text{ nM}$) ejerciendo por este mecanismo sus efectos anticoagulante y antitrombótico (20). Apixaban ejerce directamente su acción sin requerir una biotransformación previa y no necesita la presencia de antitrombina para manifestar su acción anticoagulante.
- La potencia anticoagulante *in vitro* del apixaban se ha demostrado en plasma de rata, conejo, perro y humanos siendo capaz de modificar TP, TTPA, TT y Hep-test (21). La capacidad de apixaban para inhibir el FXa o

modificar las pruebas de coagulación es variable entre las distintas especies. Las concentraciones requeridas para duplicar TP y el TTPA en la rata son de 7,9 y 20 μM .

- Concentraciones de 3,6 o 7,4 μM en plasma humano *in vitro*, son capaces de duplicar el TP y el TTPA. Apixaban inhibe la generación de trombina en plasma humano con un efecto dosis dependiente entre 5nM hasta 400nM con una IC_{50} de 70-100 nM (22).
- La acción antitrombótica de apixaban se ha demostrado en distintos modelos animales. En la rata, apixaban inhibe la formación de trombos en territorios arteriales y venosos con DE_{50} de 0,72 o 1,55 mg/kg/h., respectivamente. Apixaban ha mostrado su eficacia antitrombótica en modelos de derivación arteriovenosa en conejos (22). En un modelo de trombosis inducida en la vena cava de conejo, dosis de 65 nM fueron eficaces para reducir en 50% el tamaño de los trombos, sin prolongar de una forma evidente los tiempos de sangrado (23). La actividad inhibidora de la formación de trombos en estos modelos, coincide con la alteración en las pruebas de coagulación: TTPA, TT y tiempo de protrombina modificado (TPm).

- Apixaban es un inhibidor potente y selectivo del FXa.
- La acción inhibidora de apixaban sobre el FXa es independiente de la presencia de antitrombina.
- Concentraciones de apixaban de 3,6 o 7,4 μM añadidas *in vitro* prolongan al doble el TP y el TTPA respectivamente.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

- Tras la administración oral en adultos sanos, aproximadamente 50-66% de apixaban se absorbe en el estómago e intestino delgado y la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) se alcanza en aproximadamente entre 1 y 3 horas (23). Después de la administración de una dosis única de 5 mg se alcanza una C_{max} de 100 ng/ml (24). El 87% del apixaban administrado se encuentra unido a las proteínas del plasma. Las elevaciones en niveles plasmáticos de apixaban se corresponden con prolongaciones en el TTPA y TPm.
- Tras la administración de dosis múltiples, las concentraciones de apixaban aumentan ligeramente, especialmente cuando se repiten las dosis cada 12 horas con un factor de de acumulación de 1,3 a 1,9 (25). La C_{max} para la dosis de 5 mg/12 horas se incrementa ligeramente respecto a la misma dosis en administración única. Apixaban alcanza la concentración en estado de equilibrio después de ~3 días, con una vida media final aproximada de 9-14 horas. La eliminación implica múltiples mecanismos incluido el metabolismo así como la eliminación por vía biliar y renal del compuesto original sin modificar. El aclaramiento renal es responsable de ~27% del aclaramiento total. La ingesta de alimentos no afectan C_{max} o el área bajo la curva de apixaban.

- Tras la administración de una única dosis de 5 mg de apixaban a voluntarios sanos,
- La concentración máxima en plasma se alcanza entre 1 y 3 horas de su administración.
 - El 87% de del apixaban administrado se encuentra unido a las proteínas del plasma.
 - Las elevaciones en niveles plasmáticos de apixaban se corresponden con prolongaciones en el TTPA y TP modificado
- Tras la administración de dosis múltiples equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica
- La concentración de apixaban aumentan ligeramente cuando se repiten las dosis cada 12 horas con un factor de de acumulación de 1,3 a 1,9
 - Las concentraciones máximas en plasma se incrementan ligeramente respecto a la misma dosis en administración única.
 - Apixaban alcanza la concentración en estado de equilibrio después de ~3 días
 - La eliminación implica múltiples mecanismos incluido el metabolismo así como la eliminación por vía biliar y renal del compuesto original sin modificar.
 - El aclaramiento renal es responsable de ~27% del aclaramiento total.
 - La ingesta de alimentos no afectan la concentración máxima o el área bajo la curva.

- La ingesta de alimentos con contenido elevados en grasas o calorías no produce ningún efecto sobre la eficacia de apixaban (26). La C_{max} no se afecta por la insuficiencia renal leve o moderada. No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, sin embargo, debido a la falta de evidencia clínica, apixaban no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min. o en los que tienen insuficiencia hepática grave. Apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).

- La concentración máxima de apixaban no se afecta por la insuficiencia renal leve o moderada.
- No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
- No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min
- No se recomienda en los que tienen insuficiencia hepática grave.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).

INTERACCIONES

- Apixaban es oxidado a través de mecanismos dependientes de CYP3A4 con contribuciones de menor importancia de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2J2. El potencial de apixaban para inhibir o inducir CYP o generar metabolitos activos es mínima. Apixaban es un sustrato pero no un inhibidor o inductor de la gp-P (26).
- No se recomienda la administración de apixaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P, tal como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol; o ritonavir. La administración concomitante de apixaban con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P puede causar una reducción de casi un 50% en la exposición a apixaban. Para información detallada ver apartado Interacciones de significado clínico y ficha técnica (27).

- Apixaban no parece causar interacciones con la administración de digoxina, pero debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria u otros agentes antitrombóticos.

- Apixaban es oxidado a través de los citocromos CYP. Es también un sustrato pero no un inhibidor o inductor de la gp-P
- No se recomienda la administración conjunta con ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o ritonavir.
- No se observan interacciones con la digoxina
- Debe administrarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico.
- No se recomienda el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria u otros agentes antitrombóticos.

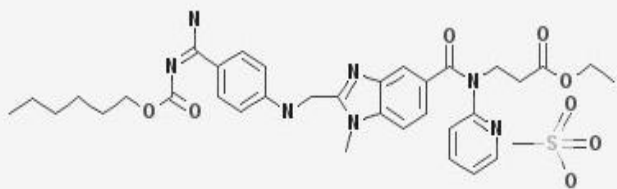
TABLA 1. Resumen comparativo de las características generales de los nuevos anticoagulantes orales (4).

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Referencia y Peso molecular	(Fármaco activo) BIBR-953; PM 471 (Profármaco: Etexilato) BIBR-1048; PM 723	BAY 59-7939; PM 435	BMS 562247; PM 460
Nombre comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
Empresa	Boehringer Ingelheim	Bayer, Schering Pharma	Bristol Myers Squibb, Pfizer
Mecanismo de acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	Si	No	No
Pruebas de laboratorio Alteradas	TTPA, TP y TE	TP, TTPA y HepTest	TP, TTPA, TTm, Hep-test y , Rotachrom
Dosis utilizadas en clínica	110, 150 mg/12h	10, 20 mg/24	2.5, 5 mg/12 h
Inhibición de la Generación de trombina (IC ₅₀)	0.56 µM	163 µM	75-100 µM
Farmacocinética T _{max}	1,25-3h	2-4h	1-3h
Farmacocinética C _{max} a dosis habituales	184 ng/ml	218 µM/l	100 ng/ml
Eliminación renal	80%	66% (forma activa 33%, inactiva 33%)	25%
Grupos de pacientes que requieren atención	(a) Insuficiencia renal o hepática	(a) Insuficiencia renal o hepática	(a) Insuficiencia renal o hepática
Interferencia Citocromos	No	CYP3A4	CYP3A4
Interacciones que pueden requerir ajustes de dosis	quinidina, amiodarona, verapamilo	rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan	rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan
Fármacos contraindicados	ketoconazol, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus, dronedarona	ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir	ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir

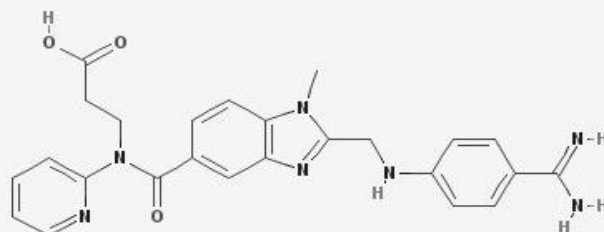
(a) Dependiendo del grado de la afectación.

FIGURA 1.

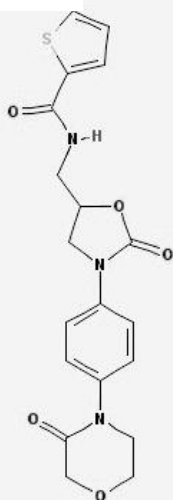
DABIGATRAN ETEXILATO



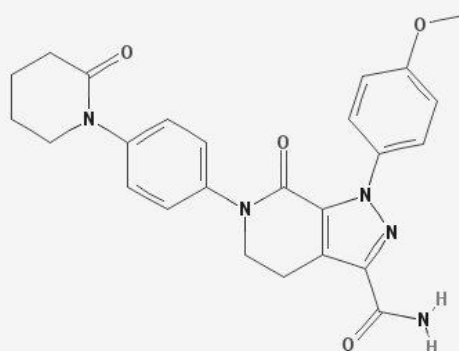
DABIGATRAN



RIVAROXABAN



APIXABAN



INDICACIONES Y POSOLOGIA

Los nuevos anticoagulantes están indicados en España para la profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla y para la profilaxis del ictus en la fibrilación auricular. Se espera en breve la autorización para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y para la prevención secundaria tras un tromboembolismo venoso. No todos los nuevos anticoagulantes tienen autorización para todas las indicaciones ya que están en distintas fases de desarrollo clínico.

Actualmente están comercializados tres nuevos anticoagulantes orales: dabigatran etexilato (*Pradaxa*®), rivaroxaban (*Xarelto*®) y apixaban (*Eliquis*®) para la indicación de profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, además dabigatran y rivaroxaban están autorizados para la prevención del ictus en fibrilación auricular no valvular.

- Dabigatran Etexilato (*Pradaxa*®), Rivaroxaban (*Xarelto*®) y Apixaban (*Eliquis*®) están comercializados en nuestro país para la indicación de profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla
- Dabigatran Etexilato (*Pradaxa*®) y Rivaroxaban (*Xarelto*®) están autorizados para la prevención del ictus en fibrilación auricular no valvular.

1. 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.

Según datos de una reciente revisión sistemática y metanálisis publicado en el *British Medical Journal*, rivaroxaban se asoció con una reducción significativa del riesgo de tromboembolismo venoso comparado con enoxaparina (riesgo relativo, RR 0,48, intervalo de confianza del 95%, 0,31-0,75, p=0,001), cosa que no sucede con dabigatran (RR 0,71, 0,23 – 2,12; p=0,54) ni apixaban (0,82, 0,41-1,64; p=0,57) (28).

Por contra, rivaroxaban se asoció con un incremento del sangrado clínicamente relevante (RR 1,25, 1,05 – 1,49; p=0,01) en comparación con enoxaparina, mientras que dabigatran mostró un riesgo similar a la enoxaparina (1,12, 0,94 – 1,35; p=0,21), tanto para la dosis de 220 mg como la de 150 mg. En cambio, en el caso de apixaban, el riesgo de sangrado clínicamente relevante fue significativamente menor al de la enoxaparina (0,82, 0,69 – 0,98; p=0,03). La tasa de sangrado mayor fue similar a la enoxaparina para los tres nuevos anticoagulantes.

En pacientes sometido a artroplastia total de cadera y rodilla

- No se ha demostrado inferioridad del dabigatran sobre la enoxaparina siendo igual de eficaz y seguro que ésta.
- Rivaroxaban ha demostrado superioridad sobre la enoxaparina en cuanto a la eficacia, pero con una tasa de hemorragia clínicamente relevante ligeramente superior, aunque no de hemorragia mayor
- Apixaban ha demostrado no inferioridad respecto a enoxaparina con una tasa de hemorragia clínicamente relevante ligeramente inferior, sin diferencias en la hemorragia mayor.

DABIGATRAN: La dosis recomendada de dabigatran es de 220 mg una vez al día (2 cápsulas de 110). Si el tratamiento se inicia el mismo día de la cirugía (1-4 horas después) deberá hacerse con 110 mg, y ya al día siguiente los 220 mg. Si el tratamiento no se puede iniciar el mismo día de la cirugía, comenzaremos con 220 mg una vez al día (10).

Se debe reducir la dosis de dabigatran a 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) en caso de:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), ya que dos tercios de la molécula se eliminan por vía renal. Por dicho motivo hay que evaluar la función renal antes de comenzar el tratamiento y ante cualquier situación en la que se sospeche que pudiera haber un deterioro de la misma (deshidratación, sepsis, determinadas medicaciones).
- Asociación con inhibidores potentes de la glicoproteína-P como son amiodarona, quinidina o verapamilo. Si el paciente tuviera una insuficiencia renal moderada y tiene que tomar verapamilo, la dosis se reducirá incluso a 75 mg diarios.
- Pacientes con edad avanzada con el punto de corte en 75 años. Hay que tener en cuenta que la función renal está estrechamente unida a la edad, con lo que en estos pacientes es muy importante el control de la misma.

RIVAROXABAN: la dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxaban cada 24 horas (dosis única). El tratamiento se iniciará entre 6 y 10 horas tras la cirugía siempre que sea posible. En principio no hay que ajustar la dosis, aunque se recomienda precaución en caso de aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/min (19).

APIXABAN: la dosis recomendada es de 2,5 mg cada 12 horas por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. En principio no hay que ajustar la dosis, aunque se recomienda precaución en caso de aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/min. (27).

En las fichas técnicas de los tres fármacos se recomienda mantener el tratamiento 10-14 días en caso de cirugía de reemplazo de rodilla y 35 días en caso de reemplazo de cadera. No obstante las recomendaciones según las guías actuales son mantener el tratamiento 35 días en ambas cirugías.

2. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.

ASPECTOS GENERALES

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomienda aplicar la escala CHA2DS2-VASC a la hora de indicar anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular (ver Tabla 2) (29). Así en los pacientes menores de 65 años sin factores de riesgo (incluyendo las mujeres) no se recomienda la anticoagulación y en pacientes con una puntuación de 1,

podiera indicarse antiagregación o anticoagulación, preferiblemente esta segunda, y está indicado anticoagular a todos los pacientes con una puntuación igual o mayor de 2. Sin embargo la novena conferencia del ACCP (*American College of Chest Physicians*) de 2012, recomienda seguir aplicando la escala CHADS₂ (tabla 3), indicando tratamiento anticoagulante para un CHADS₂ 2, anticoagulación o antiagregación (preferiblemente anticoagulación) en caso de CHADS₂=1 (30) y no tratamiento antitrombótico en caso de CHADS₂=0.

Además la Guía Europea para el manejo de la fibrilación auricular, incluye como novedad la escala HAS-BLED (Tabla 4) para la evaluación del riesgo hemorrágico, de tal forma que con una puntuación igual o superior a 3 indica que el paciente presenta un alto riesgo hemorrágico, lo cual si bien no contraindica la anticoagulación oral, si recomienda un control más exhaustivo sobre la anticoagulación de dicho paciente (29).

De los tres nuevos anticoagulantes orales comercializados, dabigatran y rivaroxaban tienen la autorización en España para la indicación de prevención de ictus en la fibrilación auricular, apixaban está aún pendiente de aprobación por la EMA.

DABIGATRAN: está indicado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo (10):

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos
- Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA)
- Edad 75 años
- Edad 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión

Indicación:

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo.

- Ictus, ataque isquémico o embolia sistémica previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda <40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática Clase 2 escala New York Heart Association (NIYA)
- Edad 75 años
- Edad 65 años asociado a uno de los siguientes: diabetes, enfermedad coronaria o hipertensión

La dosis recomendada es de 150 mg cada 12 horas.

Se recomienda reducir la dosis a 110 mg/12 horas en caso de:

- Edad superior a 80 años. En pacientes con edades comprendidas entre los 75 y los 80 años se recomienda valorar reducir la dosis en función del riesgo hemorrágico
- En el caso de aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min, aunque no hay una clara indicación de reducir la dosis, se debe valorar reducirla en función del riesgo hemorrágico del paciente

- Tratamiento con verapamilo
- Pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal.

Posología habitual: 150 mg cada 12 horas.

Ajuste de dosis: 110 mg/12 horas

- Edad 80 años
- Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min.)
- Edad 75-79 años, cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej: peso <50kg, AAS, AINEs, clopidogrel)
- Tratamiento con verapamilo

RIVAROXABAN: está indicado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos (19).

Indicación:

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos

La dosis recomendada es de 20 mg por vía oral una vez al día. Se debe reducir la dosis a 15 mg diarios cuando el aclaramiento de creatinina sea entre 30 y 50 ml/min (insuficiencia renal moderada). Aunque no se incluyeron pacientes con aclaramientos inferiores a 30 ml/min, no hay contraindicación para usar rivaroxaban en pacientes con aclaramiento entre 15 y 30, vigilando un posible riesgo hemorrágico (19).

Posología habitual: 20 mg cada 24 horas.

Ajuste de dosis: 15 mg/24 horas

- Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min)
- Insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min).

La dosis de 110mg /12h de dabigatran fue no inferior a warfarina en la prevención del ictus asociado a la fibrilación auricular aunque demostró una tasa del 20% inferior de sangrado mayor, mientras que la dosis de 150 mg/12 h fue superior a warfarina en la prevención del ictus con una tasa de sangrado mayor similar a ésta. Ambas dosis mostraron una tasa significativamente menor de sangrado intracraneal.

Rivaroxaban demostró no-inferioridad respecto a la warfarina en el análisis por intención de tratar, con una tasa de hemorragia mayor similar y de hemorragia intracraneal significativamente inferior (31).

Datos de eficacia y seguridad

Dabigatran:

- Dosis de 110 mg/12 h no inferioridad frente a warfarina
- Dosis de 150 mg/12 h superioridad frente a warfarina
- Ambas dosis: tasa de hemorragia mayor similar y de hemorragia intracraneal significativamente inferior

Rivaroxaban

- No-inferioridad respecto a la warfarina
- Tasa de hemorragia mayor similar y de hemorragia intracraneal significativamente inferior

AUTORIZACIONES

Como hemos comentado, no todos los fármacos anticoagulantes tienen la autorización para las mismas indicaciones. En el caso de rivaroxaban, la EMA ya ha autorizado su indicación para el tratamiento de la trombosis venosa y para la prevención secundaria tras una trombosis venosa profunda y/o embolia de pulmón, se espera que en España tengamos la autorización en breve. Además se ha solicitado la indicación de rivaroxaban para el tratamiento de la embolia de pulmón y para la prevención secundaria tras un síndrome coronario agudo. Además la EMA está actualmente evaluando la indicación de apixaban para la prevención del ictus en la fibrilación auricular.

Rivaroxaban demostró no inferioridad respecto al binomio enoxaparina-warfarina en la variable de eficacia primaria (episodio de tromboembolismo venoso recurrente), con un RR de 0,68 (intervalo de confianza 95% 0,44-1,04, $p < 0,001$), sin diferencias en la tasa de sangrado. Durante el periodo de extensión (prolongación del tratamiento 6-12 meses a partir de los 3-6 meses de tratamiento estándar), rivaroxaban fue superior frente a placebo en la prevención de la recurrencia del tromboembolismo venoso (RR 0,18, 0,09-0,39, $p < 0,001$), y de nuevo sin diferencias en la tasa de sangrado mayor.

Rivaroxaban en embolismo pulmonar

- Periodo extandar de anticoagulación: No inferioridad respecto al binomio enoxaparina-warfarina en la prevención de tromboembolismo venoso recurrente
- Tratamiento de extensión (6-12 meses): Superioridad frente a placebo en la prevención de la recurrencia del tromboembolismo venoso
- Sin diferencias en la incidencia de hemorragias

Dado que ya disponemos de ficha técnica de rivaroxaban para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, pasaremos a comentar los aspectos más relevantes de su uso (19):

- **Tratamiento de la trombosis venosa profunda.** De momento es el único fármaco evaluado en la EMA para esa indicación, ya que aunque dabigatran realizó ensayos para esta indicación, no ha solicitado su autorización. Se debe iniciar con 15 mg cada 12 horas durante las 3 primeras semanas, permitiendo obviar el periodo de tratamiento con heparina (no fracionada o de bajo peso molecular, HBPM), para posteriormente seguir con 20 mg una vez el día hasta completar el periodo de tratamiento estándar de una trombosis venosa profunda, habitualmente entre 3 y 6 meses.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda: rivaroxaban:

- Dosis inicial: 15 mg cada 12 h. durante las tres primeras semanas
- Mantenimiento: 20 mg cada 24 h. hasta cumplir los 3 ó 6 meses

- Para la prevención de la trombosis venosa profunda/embolia de pulmón recurrente, es decir para la prevención secundaria, se puede mantener el tratamiento con 20 mg diarios. En el ensayo se mantuvo 12 meses y como tal ha quedado reflejado en la ficha técnica, sin embargo abre la posibilidad de utilizarlo a largo plazo o con carácter indefinido. No tenemos datos respecto a pacientes con trombofilia, especialmente en caso de síndrome antifosfolípido, tampoco hay datos suficientes en pacientes con cáncer.

Prevención de la trombosis venosa profunda/embolia de pulmón recurrente, es decir para la prevención secundaria.

- Dosis de rivaroxaban: 20 mg cada 24h
- Sin datos en pacientes con trombofilia o síndrome antifosfolípido o cáncer

Al igual que para la profilaxis del ictus en fibrilación auricular, se debe reducir la dosis a 15 mg diarios cuando el aclaramiento de creatinina sea entre 30 y 50 ml/min (insuficiencia renal moderada), no se precisa reducir la dosis de las tres primeras semanas de tratamiento de la trombosis venosa profunda (15 mg cada 12 horas). Aunque no se incluyeron pacientes con aclaramientos inferiores a 30 ml/min, no hay contraindicación para usar rivaroxaban en pacientes con aclaramiento entre 15 y 30, vigilando un posible riesgo hemorrágico.

Posología habitual: 20 mg cada 24 horas.

Ajuste de dosis: 15 mg/24 horas

- Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min.)
- Insuficiencia renal grave (ACr 15-29 ml/min.)

CONTRAINDICACIONES

De modo general, los nuevos anticoagulantes orales comparten las mismas contraindicaciones relativas y precauciones que cualquier fármaco antitrombótico, las cuales se pueden resumir en aquellas situaciones donde el riesgo hemorrágico del paciente esté aumentado. Estarán contraindicados en pacientes con hemorragia activa o diátesis hemorrágica importante. Al margen de ello, la insuficiencia renal va a limitar su uso, especialmente en el caso del dabigatran, y la insuficiencia hepática, especialmente si lleva asociada una coagulopatía. Además no se ha ensayo ninguno de estos fármacos en población pediátrica y por supuesto en mujeres gestantes o durante el periodo de lactancia. Finalmente, como cualquier otro fármaco, si existe alergia, intolerancia o hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes (10, 19, 27).

Insuficiencia renal: ninguno de los fármacos se ensayó en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min). Para aclaramiento entre 30 y 50 ml/min hay que reducir la dosis con dabigatran y rivaroxaban y no es necesario reducir dosis con apixaban. Dabigatran está contraindicado en caso de aclaramiento inferior a 30 ml/min mientras que rivaroxaban y apixaban abren la puerta a pacientes con aclaramiento entre 15 y 30 ml/min.

Insuficiencia hepática: de forma específica rivaroxaban y apixaban están contraindicados en insuficiencia hepática asociada a coagulopatía y en pacientes cirróticos estadios B y C de Child. En el caso de dabigatran no se recomienda su uso.

Contraindicaciones a la anticoagulación

- Pacientes que no colaboran y no están bajo supervisión (deterioro de cognición significativo, alcohólicos o trastornos psiquiátricos)
- Pacientes con caídas frecuentes
- Embarazo
- Hemorragia aguda (al menos durante las 2 primeras semanas tras el episodio), incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o en el sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrames pericardicos y endocarditis infecciosa
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central
- Hipertensión grave y/o no controlada
- Enfermedades hepáticas graves
- Alteraciones de la hemostasia (coagulación o fibrinólisis, función plaquetaria) hereditarias o adquiridas con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

INTERACCIONES DE SIGNIFICADO CLÍNICO

En términos generales los nuevos anticoagulantes apenas tienen interacciones ni farmacológicas ni con la dieta, sin embargo hay que tener en cuenta que los tres son sustrato de gp-P y que los fármacos anti-Xa además se metabolizan en parte por el citocromo P450 3A4, por lo que se pueden producir interacciones a ese nivel (10, 19, 27, 32).

1. Los inductores de gp-P (rifampicina, carbamacepina o fenitoína) pueden disminuir la concentración plasmática de los nuevos anticoagulantes y por tanto no se recomienda su uso.
2. Los inhibidores de la gp-P, por tanto, podrán aumentar la concentración plasmática de los nuevos anticoagulantes por lo que deben ser administrados con precaución.
 - Están contraindicados los nuevos anticoagulantes en caso de administración de antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, posaconazol), porque además actúan a nivel del citocromo 3A4 lo cual afecta a los anti-Xa.
 - Dabigatran también está contraindicado con ciclosporina, tacrolimus
 - Rivaroxaban y apixaban están contraindicados en caso de inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir)
 - En el caso de dabigatran, hay que reducir la dosis si se administra de forma conjunta verapamilo y hay que tener precaución en el caso de la amiodarona. La dronedarona aumenta hasta un 100% la actividad del dabigatran por lo que no se recomienda su uso concomitante, y esto también es válido para el rivaroxaban.
3. Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y similares) o de los receptores de histamina (ranitidina y similares). Aunque dabigatran necesita un pH ácido para su absorción la administración conjunta con fármacos antiácidos no ha demostrado influencia sobre la

farmacocinética/farmacodinamia de dabigatran, por lo que puede administrarse de forma conjunta. Tampoco hay problema con los anti-Xa.

4. Respecto a la administración conjunta con otros fármacos antitrombóticos, indudablemente incrementará el riesgo hemorrágico. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes bajo vigilancia estrecha (y esto también es válido para los AINEs) y no deben ser administrados con otros fármacos anticoagulantes.

- La rifampicina, carbamacepina o fenitoína pueden disminuir la concentración plasmática de los nuevos anticoagulantes y por tanto no se recomienda su uso
- Están contraindicados los nuevos anticoagulantes en caso de administración de antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, posaconazol)
- Dabigatran también está contraindicado con ciclosporina, tacrolimus y dronedarona
- Rivaroxaban y apixaban están contraindicados en caso de inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir)
- En el caso de dabigatran, hay que reducir la dosis si se administra de forma conjunta verapamilo y hay que tener precaución en el caso de la amiodarona.
- La dronedarona aumenta hasta un 100% la actividad del dabigatran por lo que no se recomienda su uso concomitante, y esto también es válido para el rivaroxaban.
- No se han detectado interacciones relevantes con los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y similares) o de los receptores de histamina (ranitidina y similares).
- La administración conjunta con otros fármacos antitrombóticos, incrementa el riesgo hemorrágico. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes bajo vigilancia estrecha (y esto también es válido para los AINEs) y no deben ser administrados con otros fármacos anticoagulantes.

ELECCIÓN DE ANTICOAGULANTES

Los ensayos clínicos de los nuevos anticoagulantes frente a warfarina han demostrado que no sólo no son inferiores a ésta e incluso son superiores. Sin embargo aunque la Sociedad Europea de Cardiología en sus últimas guías ha otorgado la indicación de **la** a los nuevos anticoagulantes para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular, creemos que a la hora de elegir el fármaco anticoagulante hay que tener en cuenta una serie de consideraciones (33) que pasamos a detallar.

Que pacientes con FA no valvular deberían permanecer anticoagulados con dicumarínicos:

- Pacientes con un buen control del tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con riesgo de sangrado gastro-intestinal. En pacientes con dispepsia debe evitarse el cambio a dabigatran.
- Pacientes con insuficiencia renal severa, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.
 - En el caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min), dabigatran no parece la opción más segura por su alta tasa de eliminación renal, especialmente en población anciana y con bajo peso. En este tipo de pacientes las opciones más seguras parecen ser los dicumarínicos o los inhibidores directos del factor Xa, actualmente rivaroxaban 15 mg/día o apixaban cuando esté aprobado
- Pacientes que no deseen pasar a los nuevos anticoagulantes orales.

- Pacientes con fibrilación auricular con afectación valvular, definida como estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requieran o hayan sido sometidos a tratamiento específico como prótesis valvulares o valvuloplastias.
- Pacientes con un buen control del tratamiento anticoagulante
- Pacientes con historia de dispepsia o riesgo de sangrado gastro intestinal en el caso del dabigatran.
- Pacientes con insuficiencia renal severa.
- Pacientes que no deseen pasar a los nuevos anticoagulantes orales.

Que pacientes deberían pasar de dicumarínicos a nuevos anticoagulantes orales:

- Pacientes con un mal control terapéutico (tiempo en rango terapéutico por debajo de <60%) de acuerdo con recomendación de la Agencia Española del Medicamento
- Pacientes con interferencias medicamentosas
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico
 - Dado que tanto en el RE-LY como en el ROCKET se documentó una mayor tasa de hemorragias digestivas en el brazo de dabigatran 150 y en el brazo de rivaroxaban, no deberían pasar a nuevos anticoagulantes aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado gastro intestinal
 - Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control del INR (agencia española medicamento)

- Pacientes con alto riesgo trombótico, especialmente si han sufrido un ictus o embolismos sistémicos graves durante el tratamiento con dicumarínicos
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico

Cambio de AVK a nuevos anticoagulantes orales

- Pacientes recibiendo AVK en los que no es posible mantener un control del INR dentro de rango (2-3) a pesar de buen cumplimiento terapéutico.
 - Cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico sea inferior al 60%, teniendo en cuenta para la valoración los últimos 6 meses de tratamiento y, excluyendo inicios y suspensiones por cirugías o procedimientos invasivos.
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida o contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina.
- Pacientes con alto riesgo trombótico, especialmente si han sufrido un episodio tromboembólico arterial grave durante el tratamiento con dicumarínicos.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal.
- Pacientes con ictus isquémicos que presentan criterios clínicos de alto riesgo de hemorragia intracraneal.
- Pacientes que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control del INR.

Que pacientes deberían comenzar tratamiento anticoagulante con los nuevos anticoagulantes orales:

- Pacientes con alto riesgo trombótico
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico (ver consideraciones sobre hemorragia gastrointestinal del apartado anterior)
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico

Inicio con nuevos anticoagulantes orales

- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.
- Pacientes con alto riesgo trombótico.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal.
- Pacientes con ictus isquémicos que presentan criterios clínicos de alto riesgo de hemorragia intracraneal.

Tabla 2.- Escala de riesgo CHA₂DS₂-VASC

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca C ongestiva	1
H ipertensión	1
Edad ≥ 75 años (A ge)	2
D iabete	1
Ictus/AIT/embolismo periférico previo (S troke)	2
Enfermedad V ascular (arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, placa aórtica)	1
Edad entre 65 y 74 años (A ge)	1
S exo femenino	1

Tabla 3. Escala de riesgo CHADS₂

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca C ongestiva	1
H ipertensión	1
Edad ≥ 75 años (A ge)	1
D iabete	1
Ictus/AIT/embolismo periférico previo (S troke)	2

Tabla 4.- Escala HAS-BLED

Factor de riesgo	Puntuación
H ipertensión	1
A lteración función renal/hepática	1 (por cada uno)
Ictus/AIT/embolismo periférico previo (S troke)	1
Antecedentes de sangrado (B leeding)	1
INR L ábil	1
E dad ≥ 65 años	1
Alcohol o fármacos que interfieren en la hemostasia (D rugs)	1 (por cada uno)

EFFECTO SOBRE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN

DABIGATRAN. Prolonga tanto el TTPA como el TP, aunque sobre éste último el efecto es mínimo. Por otra parte, prolonga el TE (prueba específica de generación de trombina) de forma dosis-dependiente. TP y TTPA son insuficientes para establecer diferencias de concentraciones terapéuticas.

El TTPA es útil para valorar cualitativamente la acción anticoagulante, aunque es menos sensible para dosis elevadas. En el estudio RE-LY con dabigatran 150 mg cada 12h, se observó un pico con TTPA ~2 x control y valle a las 12h de 1.5 x control (9). Niveles >2,5 x control pueden indicar un exceso de anticoagulación y el TTPA se vuelve incoagulable a altas concentraciones de dabigatran.

Como señala la ficha técnica (10), TT y TE son sensibles para evaluar el efecto anticoagulante de dabigatran. El efecto farmacodinámico de la concentración de dabigatran tras administración de 220mg se correlaciona con TT y TE (9). El TT es muy sensible y útil para detectar la presencia del fármaco en plasma pero no sirve para monitorizar dosis. En cirugía de urgencia, cuando se necesita conocer si el paciente tiene una hemostasia aceptable, el TTPA es una opción conveniente, (el TT es una prueba muy sensible pero inespecífica que se puede prolongar durante muchos días y puede demorar muchas cirugías innecesariamente). A nuestro entender y es una opinión con poca experiencia, el TTPA se adapta mejor al riesgo hemorrágico real (niveles < 1.4 pueden ser idóneos), si el TT es normal es razonable asumir que los niveles de dabigatran son muy bajos y que el riesgo hemorrágico no está aumentado. El TE se prolonga de forma dosis dependiente y podría servir para distinguir niveles plasmáticos del fármaco.

En conclusión, TT y TTPA son los métodos más accesibles para valorar de forma cualitativa la presencia o ausencia de efecto anticoagulante, su normalidad hace improbable que dabigatran pueda contribuir a una hemorragia. El TE se considera el mejor método para valorar riesgo hemorrágico. Un test que ha demostrado una gran correlación con la concentración del fármaco es Hemoclot, un T⁰ trombina diluido en plasma control que utiliza calibradores de dabigatran liofilizado. Sin embargo, su coste hace que sea difícil disponer de él en los laboratorios de urgencias.

- Dabigatran prolonga TT, TTPA y TP, sobre este último el efecto es mínimo
- TT y TTPA son útiles para valorar efecto anticoagulante, pero insuficientes para valorar concentraciones terapéuticas.
- El TE se prolonga de forma dosis dependiente. Puede servir para distinguir niveles plasmáticos del fármaco.

RIVAROXABAN. En función de la dosis administrada, prolonga el TTPA y el TP, este último demuestra una relación lineal dosis-respuesta al rivaroxaban y se prolonga según el grado de inhibición del factor Xa. Se requieren curvas de calibración específicas (34, 35). El INR no debe utilizarse para monitorizar los efectos de rivaroxaban, ya que solo se ha validado para

dicumarínicos. Rivaroxaban también prolonga de forma dosis dependiente TTPA y Heptest (inhibición de Xa) mientras que no tiene efecto sobre el TT.

- Rivaroxaban prolonga el TTPA de forma dosis dependiente.
- Prolonga el TP. La prolongación muestra una relación lineal dosis-respuesta al rivaroxaban, según el grado de inhibición del factor Xa.
- El INR no debe utilizarse para monitorizar los efectos de rivaroxaban
- La inhibición del FXa se valora utilizando como calibrador el rivaroxaban, es un método adecuado pero costoso.

APIXABAN. Prolonga el TTPA y TP de acuerdo con la concentración plasmática del producto, las alteraciones observadas son pequeñas y están sujetas a un alto grado de variabilidad por lo que no se recomiendan para valorar los efectos farmacodinámicos de apixaban.

Métodos que utilizan sustratos cromogénicos de medición de actividad anti-Xa podrían resultar útiles en situaciones de sobredosis o cirugía de urgencia, la actividad anti-Xa es directamente proporcional a la concentración plasmática de apixaban en un amplio intervalo de dosis del fármaco (34).

- Apixaban prolonga el TTPA y TP de acuerdo con la concentración plasmática del producto.
- Métodos cromogénicos de medición de actividad anti-Xa podrían resultar útiles en situaciones de sobredosis o cirugía de urgencia ya que la actividad anti-Xa es directamente proporcional a la concentración plasmática de apixaban.

- Las pruebas de coagulación básicas: TTPA, TP, TT, son útiles para valorar cualitativamente la acción anticoagulante. Sin embargo, son insuficientes para establecer diferencias de concentraciones terapéuticas.
- Métodos mas específicos que están siendo introducidos recientemente para valorar el riesgo hemorrágico, tienen un elevado coste, son privativas para cada fármaco, plantean problemas de calibración y todavía no han sido validados.

MONITORIZACIÓN. CUANDO Y COMO HACER EL CONTROL

En los estudios clínicos efectuados con los nuevos anticoagulantes en los que se valora, en pacientes con FA no valvular, su eficacia y seguridad, no se efectuó monitorización de la actividad anticoagulante (36-38). La monitorización es innecesaria porque la variabilidad interindividual de los nuevos agentes es baja, su vida media es corta y porque las interacciones con otras drogas son limitadas en base a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Para efectuar una adecuada monitorización de cualquier fármaco mediante pruebas de laboratorio se requieren las siguientes condiciones: una significativa variabilidad intra e interindividual de la droga, la disponibilidad de métodos diagnósticos validados, el establecimiento de rangos terapéuticos y la demostración clínica del valor terapéutico del control biológico.

En base a la evidencia actualmente disponible, a la confusión existente en la selección de las pruebas más idóneas y de la ausencia de demostración de que exista una relación de las mismas con las posibles complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas, creemos no es necesaria una monitorización generalizada y rutinaria del efecto anticoagulante en los pacientes (39-41).

Sin embargo, en determinadas situaciones puede ser interesante realizar una medida puntual del defecto farmacodinámico del paciente, donde la información de determinadas pruebas de hemostasia nos permita: a) conocer si el paciente toma el anticoagulante; b) facilitar la toma de decisiones en caso de complicaciones hemorrágicas o trombóticas; c) planificar una intervención quirúrgica con seguridad; d) valorar otros posible efectos adversos o, e) determinar si existen interacciones medicamentosas.

- En los estudios clínicos efectuados con los nuevos anticoagulantes en los que se valora, en pacientes con FA no valvular, su eficacia y seguridad, no se efectuó monitorización de la actividad anticoagulante, por lo que carecemos de datos objetivos para efectuar recomendaciones claras.
- En líneas generales no es necesaria una monitorización rutinaria del efecto anticoagulante.
- Puede ser de ayuda la monitorización para: a) conocer si el paciente toma el anticoagulante; b) facilitar la toma de decisiones en caso de complicaciones hemorrágicas o trombóticas; c) planificar una intervención quirúrgica con seguridad; d) valorar otros posible efectos adversos, e) determinar si existen interacciones medicamentosas.

1.- Monitorización del efecto anticoagulante

Las opciones para medir el efecto farmacodinámico de los anticoagulantes incluyen:

- a) Tests globales de coagulación.
- b) Pruebas cromogénicas que determinen la inhibición de la actividad del FXa o FIIa.
- c) Tests funcionales de generación de trombina.
- d) determinación de los niveles plasmáticos de los diferentes fármacos.

Los estudios globales de hemostasia son los únicos disponibles en la actualidad en la mayoría de los laboratorios.

En el momento de interpretar los resultados obtenidos en las pruebas de coagulación globales o más específicas efectuadas, hay que conocer el cuadro clínico del paciente y tener en cuenta: a) la farmacocinética de cada anticoagulante y su vida media, b) las pruebas de coagulación más sensibles para cada producto, c) la función renal, d) la dosis que recibe el paciente y si es posible, la hora en que tomó la última dosis del anticoagulante y, e) otros fármacos que recibe (42, 43).

La vida media relativamente corta de los nuevos anticoagulantes hace necesario definir el momento en que se efectúa la obtención de la muestra y la hora de la administración de la dosis. Tras la administración de dabigatran los niveles picos se obtienen entre 1,25 y 3 horas, los de rivaroxaban entre 2 y 4 h y los de apixaban entre 1 y 3 h. La estabilización de los niveles del

fármaco puede modificarse en los primeros días tras una intervención quirúrgica o durante enfermedades gastrointestinales. La vida media de dabigatran es de 12 a 14 h, la de rivaroxaban de 7 a 13 h y la de apixaban de 8 a 13 h. La insuficiencia renal alarga la vida media aumentando el riesgo de sobredosificación, sobre todo en el caso de dabigatran y en menor medida del rivaroxaban. Por no eliminarse por vía renal el riesgo de acumulación cuando se utiliza el apixaban parece ser bajo. Por lo tanto y de forma teórica, si deseamos conocer los niveles pico del anticoagulante la extracción debe hacerse a las 2-3 h de la toma del fármaco y si queremos conocer los niveles valle, la muestra debe obtenerse previamente a la siguiente dosis y determinar simultáneamente los niveles de creatinina y el filtrado glomerular.

Test de coagulación normales obtenidos a las 2-3 h de la toma del fármaco momento en el que se presupone la concentración máxima del fármaco (niveles pico) sugieren que el paciente no está tomando el anticoagulante. Tests de coagulación excesivamente prolongados previos a la siguiente dosis sugieren incremento del riesgo hemorrágico. Por ejemplo si se utiliza el test de trombina diluido (Hemoclot) calibrado para conocer las concentraciones de dabigatran, una prolongación en la extracción valle de 60 segundos sugiere un mayor riesgo de sangrado. El dabigatran incrementa 1.5 veces los valores normales del TTPA, niveles valle superiores al mismo, sugieren acumulación del anticoagulante.

En conclusión, en el momento actual no se recomienda monitorización rutinaria del efecto anticoagulante y por lo tanto no existen recomendaciones sobre cuándo debe hacerse la monitorización o sobre la periodicidad de la misma. Una posible opción es hacer un seguimiento de los pacientes al mes y a los 3 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6-12 meses.

- En el momento actual no se recomienda monitorización rutinaria del efecto anticoagulante y por lo tanto no existen recomendaciones sobre cuándo debe hacerse la monitorización o sobre la periodicidad de la misma.
- Una posible opción es hacer un seguimiento de los pacientes al mes y a los 3 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6-12 meses.
- Si se realiza la monitorización la extracción debe hacerse a las 2-3 h de la toma del fármaco y si queremos conocer los niveles valle, la muestra debe obtenerse previamente a la siguiente dosis.
- Test de coagulación normales obtenidos a las 2-3 h de la toma del fármaco momento en el que se presupone la concentración máxima del fármaco (niveles pico) sugieren que el paciente no está tomando el anticoagulante.
- Test de coagulación excesivamente prolongados previos a la siguiente dosis sugieren incremento del riesgo hemorrágico.
- Paralelamente debe valorarse el ACr.

2.- Monitorización de posibles efectos adversos

Hasta la fecha los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales se basan en estudios clínicos en los que se incluyeron pacientes seleccionados, sin que existan estudios poscomercialización. Los efectos adversos son más frecuentes en poblaciones de pacientes no seleccionados debido a la edad, las comorbilidades, tales como el cáncer, insuficiencia renal y hepática, y las polimedificaciones. Por otro lado, desconocemos cual puede ser a largo plazo el efecto de la inhibición prolongada del FIIa y FXa sobre otras funciones no relacionadas con el efecto anticoagulante tales como, la función reguladora de la inflamación y la renovación celular. Por ello, en espera de nuevas evidencias y mientras va aumentando nuestros conocimientos sobre los nuevos preparados, es recomendable efectuar un seguimiento de estos pacientes y de los posibles efectos adversos que puedan surgir.

El seguimiento durante los 6 primeros meses de tratamiento es de suma importancia para detectar hepatotoxicidades, dispepsias o intolerancias al fármaco, sobre todo en el caso del dabigatran o para detectar fallos en la adherencia, dosificaciones incorrectas o interacciones medicamentosas.

Las propiedades farmacocinéticas tras la administración de una única dosis de 150 mg de dabigatran se modifican significativamente en pacientes con insuficiencia renal (IR) (42-45). En comparación con sujetos sanos, la concentración plasmática en relación al tiempo y determinada por el área bajo la curva (AUC de cero al infinito) se incrementa 1,5 veces en pacientes con aclaramientos de creatinina (ACr) comprendidos entre 50-80 ml/min., 3,2 veces en ACr entre 30 y 50 ml/min y 6,3 veces en casos de IRs graves (ACr <30 ml/min.). Además la eliminación media final en IRs graves, medida por la vida media del fármaco, se duplica (28 h vs. 14 h en sujetos control) (42-45). Se ha observado una prolongación del TTPA y el TE proporcional al incremento de los parámetros farmacocinéticos, lo que sugiere que la exposición al dabigatran se incrementa en la IR y que la sobredosificación se relaciona con el grado de deterioro de la función renal. Por ello, en pacientes con IR moderada o >75 años se recomienda una reducción de la dosis de dabigatran. Es importante recordar que los niveles séricos de creatinina, sobre todo en personas mayores en los que existe una disminución de la masa muscular, pueden ser normales o estar levemente alterados, por lo que debe determinarse el aclaramiento de creatinina (ACr).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda valorar la función renal: a) al inicio del tratamiento, b) al menos una vez al año en pacientes con IR o >75 años y, c) en todas aquellas situaciones clínicas en las que se sospeche que la función renal pueda disminuir o deteriorarse.

Considerando los aspectos farmacocinéticos antes comentados se puede sugerir los siguientes criterios para la monitorización de la función renal: a) en sujetos con función renal normal <75 años no es necesario la monitorización, b) En la IR leve (ACr 50->60 mL/min) o >75 años: evaluación anual periódica, c) en IR moderada (ACr 30-50 ml/min.), monitorización periódica cada 6 meses, d) IR grave (ACr <30 ml/min.) el dabigatran está

contraindicado y, e) debe valorarse la función renal en todas aquellas situaciones clínicas en las que se sospeche que la función renal pueda disminuir o deteriorarse, con el fin de disminuir o suspender el fármaco según los resultados observados.

En conclusión, no es precisa la monitorización sistemática de los nuevos anticoagulantes. La normalidad de las pruebas de coagulación pueden indicar una incorrecta toma de los anticoagulantes y, la prolongación excesiva pueden sugerir un incremento del riesgo hemorrágico. En algunas situaciones, una valoración clínica del paciente y un estudio básico de hemostasia pueden ser de ayuda. En espera de que surjan nuevos métodos y/o mientras surjan nuevas recomendaciones y con el fin de ir conociendo mejor los diferentes anticoagulantes puede valorarse la posibilidad de efectuar una monitorización en los primeros 3 a 6 meses del tratamiento y posteriormente cada 6-12 meses.

Es necesario efectuar seguimiento de la función renal en pacientes recibiendo dabigatran o rivaroxaban.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda valorar la función renal:

- Al inicio del tratamiento.
- Al menos 1 vez al año en pacientes con IR o >75 años.
- En todas aquellas situaciones clínicas en las que se sospeche que la función renal pueda disminuir o deteriorarse.

3.- Situaciones especiales: medida puntual del efecto anticoagulante

Existen circunstancias especiales en las cuales la medición de los efectos farmacodinámicos después de la administración terapéutica del anticoagulante, pueden ser necesarias con el fin de:

- a) Conocer si el paciente toma el anticoagulante.
- b) Si se precisa una rápida reversión del efecto por complicaciones hemorrágicas, cirugías urgentes o tratamientos que puedan incrementar el riesgo trombótico (por ejemplo agentes fibrinolíticos).
- c) En complicaciones tromboembólicas para conocer si se relaciona con incumplimientos del tratamientos o fallo terapéutico.
- d) Determinar el momento óptimo del paso de un anticoagulante a otro.
- e) Reversión para cirugías programadas.
- f) Valorar el riesgo de anticoagulación excesiva en casos de deterioro de la función renal o hepática,
- g) Valorar la dosificación en pacientes con pesos extremos.
- h) Valorar el efecto anticoagulante en intentos de suicidios o intoxicaciones involuntarias.
- i) Identificar posible interacciones medicamentosas (TABLA 5) (41, 44).

TABLA 5

Escenarios	
Trombosis (por ejemplo paciente con ACV inconsciente)	Valoración de efecto anticoagulante Seguridad ante una posible trombolisis
Complicación hemorrágica	Espontánea debido a una alteración tisular Asociada al anticoagulante Acumulación de la droga Sobredosis (accidental o deliberada)
Trauma severo o intervención quirúrgica	Asegurar una hemostasia suficiente durante la intervención o recuperación
Pacientes mayores	Riesgo de acumulación de la droga por descompensación de la función renal que incrementa el riesgo hemorrágico. Limitada evidencia
Deterioro progresivo de la insuficiencia renal	Metabolismo dependiente de la función renal y riesgo de acumulación
Deterioro de la función hepática	Incremento del riesgo hemorrágico
Pesos extremos(<50 Kg y >110 kg)	Datos clínicos escasos
Población pediátrica (<18 años)	No incluidos en ensayos clínicos
Algunas interacciones medicamentosas	Farmacocinética mediada por la glicoproteína P

En la valoración clínica preanalítica de pacientes con los anteriores escenarios debe valorarse el estado hemodinámico, la gravedad de la diátesis hemorrágica, su función renal o el tipo de intervención que se va a realizar. Es también de suma importancia conocer el tiempo transcurrido desde la última dosis antes de extraer la muestra de sangre, ante el impacto que puede tener este hecho en la valoración de los resultados.

- La medida puntual del efecto anticoagulante del fármaco en situaciones especiales puede:
 - Mejorar la seguridad y eficacia del producto
 - Mejorar el cumplimiento del tratamiento
 - Prevenir sobredosificaciones
 - Orientarnos sobre la necesidad de tomar o no medidas urgentes en casos de hemorragias graves, intervenciones prioritarias u otras complicaciones.

- Se pueden considerar situaciones especiales:
 - Trombosis (por ejemplo paciente con ACV inconsciente)
 - Complicación hemorrágica
 - Trauma severo o intervención quirúrgica
 - Pacientes mayores
 - Deterioro progresivo de la insuficiencia renal
 - Deterioro de la función hepática
 - Pesos extremos(<50 Kg y >110 kg)
 - Población pediátrica (<18 años)
 - Algunas interacciones medicamentosas

ACTUACIÓN EN LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Hoy por hoy, la experiencia del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los nuevos anticoagulantes es escasa, y la información que manejamos procede de pequeños estudios en sujetos sanos o experimentación animal. Por otro lado, algunas sociedades científicas han emitido una serie de recomendaciones basadas en datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos (46,47). En cualquier caso, actualmente las recomendaciones no difieren de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a un fármaco antitrombótico, ya que no disponemos de ninguna sustancia que neutralice la acción de estos fármacos. Por último decir que la corta vida media de estos fármacos, junto con una farmacocinética predecible, hace que en muchos casos la única maniobra necesaria sea suspender dicho fármaco. Además los ensayos han demostrado que la tasa de hemorragias mayores es menor (36-38).

- La experiencia disponible del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los nuevos anticoagulantes es escasa.
- No disponemos de antídotos específicos para neutralizar la acción de estos fármacos.
- En muchos casos la única maniobra necesaria será suspender el fármaco.

En primer lugar lo más importante es establecer gravedad de la hemorragia: leve, moderada y severa (riesgo vital), y la localización de la misma.

- a. **Sangrado moderado:** Reducción de Hb \geq 20g/L. Transfusión de \geq 2u de CH. Hemorragia en área u órgano crítico.
- b. **Sangrado severo:** Hemorragia intracraneal. Reducción de Hb $>$ 50g/L. Transfusión de $>$ 4u. de CH. Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia.

Es importante registrar la hora de la última dosis tomada, sobre todo de cara a la interpretación de las pruebas de coagulación.

Se debe solicitar una analítica general, especialmente de función renal.

SANGRADO LEVE: bastará con retrasar o suspender temporalmente el fármaco. Si se puede hacer hemostasia local. En caso de epíxtasis o gingivorragias, que suelen ser muy molestas para el paciente, son especialmente útiles los antifibrinolíticos tópicos.

SANGRADO MODERADO. Se deberá notificar al hematólogo.

- Suspender el fármaco.
- Control hemodinámico del paciente.
- Si hace menos de dos horas de la ingesta del fármaco hacer un lavado con carbón activado. Esto se ha demostrado que es útil en caso de dabigatran, también se ha sugerido su administración con apixaban. No hay experiencia para el rivaroxaban, pero puede ser una opción útil.
- Localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/endoscópica.
- Si hay compromiso hemodinámico administrar complejo protrombínico. El objetivo del complejo protrombínico (CCP) es contribuir a la

generación de trombina mientras se produce la eliminación del fármaco. Con este producto se ha observado corrección de la prolongación del TP en sujetos sanos recibiendo rivaroxaban, pero no con dabigatran.

Se ha sugerido que en caso de dabigatran sería más útil el factor VII recombinante activo o el concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA), pero no hay ningún estudio que lo avale, además de que no hay la indicación para tal fin en el caso del factor VII recombinante ni tampoco para el CCPA. Dado que estos productos tienen una tasa no despreciable de eventos tromboembólicos su administración debería obviarse en hemorragias leves o moderadas.

SANGRADO GRAVE. Proceder igual que en el sangrado moderado. Si la hemorragia es secundaria a dabigatran, puede dializarse al paciente durante 4 horas o hacer una hemofiltración con carbón activado. Esta opción no es válida para los fármacos anti-Xa. El uso de CCPA y de FVIIa recombinante debe limitarse exclusivamente a situaciones con compromiso vital.

1. Tratamiento soporte: control hemodinámico, identificar origen del sangrado, tratamiento quirúrgico.
2. Suspender fármaco: gracias a su corta vida media puede ser la única medida necesaria.
3. Carbón activado. Solo es útil en las dos primeras horas tras la ingesta y, especialmente en el caso del dabigatran.
4. Hemodiálisis/hemoperfusión: sólo es válido para dabigatran.
5. Tratamiento hemostático en hemorragias graves con compromiso vital que no responden a las medidas previas:
 - Dabigatran: CCPA o FVIIa recombinante (solicitud de consentimiento informado).
 - Rivaroxaban y Apixaban: concentrado del complejo protrombínico (CCP).

REVERSIÓN ANTE CIRUGÍA

Dos puntos a tener en cuenta son que la vida media de estos fármacos es mas corta que la de los dicumarínicos y que la aparición del efecto es a las dos horas, siempre que la absorción intestinal sea normal.

Los datos disponibles señalan que conociendo la función renal y el tipo de cirugía a la que nos enfrentamos se puede establecer un período de tiempo de seguridad previo a la intervención, sin necesidad de control biológico (TABLA 6).

Tabla 6. Reversión en cirugía según función renal y riesgo hemorrágico quirúrgico

Aclaramiento Cr.	Vida media (h.)	Tº dosis previa. Riesgo estándar	Tº dosis previa. Riesgo alto
Dabigatran			
>80 ml/min.	13	24 horas	2 días
>50 80 ml/min.	15	24 horas	3 días
>30 50 ml/min.	18	Al menos 2 días	4 días
30 ml/min.	27	2-4 días	>5 días
Rivaroxaban			
>30 ml/min.	12	24 horas	2 días
<30 ml/min.	Desconocido	2 días	4 días

En el caso de dabigatran, su suspensión dos días antes debe ser suficiente para una hemostasia normal, este corto período no requiere terapia puente con heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM). En procedimientos de bajo riesgo de hemorragia como endoscopia diagnóstica, cateterismo cardiaco, cirugía ortopédica menor, es suficiente con suspender un día. En nuestra opinión, puede ser suficiente suspender solo la dosis de la noche y en extracciones de pieza dental única o biopsias no suspender y tomar el nuevo anticoagulante oral después (mayor riesgo trombótico que hemorrágico). En presencia de insuficiencia renal el período de interrupción debe ser mayor (según se indica en la Tabla 6).

La situación es similar en el caso de rivaroxaban, suspensión del tratamiento uno o dos días antes, prolongando en caso de insuficiencia renal. La administración conjunta de rivaroxaban y enoxaparina implica un moderado aumento de la actividad anti-FXa. El TP se prolonga un 38% cuando se administran conjuntamente. Estas modificaciones poco relevantes, sugieren que en el caso de rivaroxaban, la enoxaparina se podría administrar como terapia puente.

Si se requiere una intervención urgente, con dabigatran deberemos suspender el fármaco y esperar, si es posible, al menos 12 horas tras la última dosis. Si esto no es posible, existe un aumento del riesgo de hemorragia que debe sopesarse con la urgencia de la intervención. Estudios iniciales sugieren que los efectos de rivaroxaban sobre los parámetros de la coagulación pueden ser revertidos con concentrados del complejo protrombinico (48).

La anestesia epidural o espinal, ante el riesgo de hemorragia o hematoma, solo debe realizarse cuando exista un alto grado de certeza de ausencia de actividad anticoagulante. Es preciso adaptar los protocolos para la anestesia epidural en los pacientes sometidos a los nuevos anticoagulantes. En casos urgentes se debe optar por la anestesia general.

Las fichas técnicas de los tres nuevos anticoagulantes aprobados para la profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla, recomiendan un periodo de seguridad tras la retirada del

catéter antes de reintroducir el fármaco. Estos tiempos son variables según el fármaco, por ejemplo en el caso de dabigatran deben transcurrir al menos 2 horas desde la retirada del catéter y la introducción del fármaco; en el caso de los anti-Xa los tiempos son algo mayores 5 horas para apixaban y 6 horas para rivaroxaban (10, 19, 27).

La reanudación del tratamiento dependerá del riesgo hemorrágico postoperatorio. En el caso de cirugía abdominal mayor o urológica se debe esperar a que no haya hemorragia activa por los drenajes. En procedimientos con buena hemostasia se puede reanudar a las 4-6 horas de la cirugía. Con dabigatran se puede comenzar con mitad de dosis (75mg) para pasar a continuación a la dosis habitual, con rivaroxaban se puede administrar una dosis inicial de 10mg. En situación de parálisis intestinal se recomienda terapia puente con heparina (49).

- En todo paciente se debe evaluar el riesgo hemorrágico de la intervención y la función renal.
- Es fundamental conocer cuando se administró la última dosis, si es posible se recomienda esperar al menos 12h.
- Solo en caso de hemorragia significativa se utilizará concentrado de complejo protrombínico, CCPA o factor VIIa, los dos últimos con riesgo trombótico.

CAMBIO DE AVK A OTROS ANTICOAGULANTES ORALES Y VICEVERSA (49)

DABIGATRAN

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a dabigatran

Efectuar INR:

- Si INR es ≥ 2 suspender AVK e iniciar dabigatran
- Si INR está comprendido entre 2 y 3, suspender AVK e iniciar dabigatran 48 h. después ó suspender AVK y iniciar dabigatran en cuanto el INR sea <2
- Si INR >3 , suspender AVK y repetir INR a las 24- 48 h. Iniciar dabigatran en cuanto el INR sea <2

Cambio de dabigatran a AVK

El momento del inicio del AVK va a depender de la función renal del paciente

- Si ACr ≥ 50 ml/min., iniciar el acenocumarol 2 días antes de la suspensión de dabigatran. En el caso de warfarina iniciarlo 3 días antes.
- Si ACr 31-50 ml/min., iniciar el acenocumarol 1 día antes y la warfarina 2 días antes de la suspensión del dabigatran. Puede ser de interés efectuar un estudio de hemostasia antes del inicio del AVK para confirmar que no existan prolongaciones excesivas del TTPA.
- Si ACr <30 ml/min., suspender el dabigatran, efectuar a las 24 h estudio de hemostasia y si el cociente del TTPa es <2 iniciar el AVK

Cambio de heparina no fraccionada (HNF) a dabigatran

1. Iniciar dabigatran 0-2 h antes de la suspensión de la perfusión de heparina

Cambio de dabigatran a HNF

El momento del inicio de la HNF va a depender de la función renal del paciente

2. Sí ACr ≥ 30 ml/min., posponer 12 h. el inicio de la HNF tras la suspensión del dabigatran
3. Si ACr <30 ml/min., demorar el inicio de la HNF 24 h

Cambio de HBPM a dabigatran.

Datos limitados sobre el efecto aditivo del uso concomitante de ambos fármacos

1. Iniciar dabigatran a las 12 horas de la última dosis profiláctica de HBPM y 24 h después si se utilizan dosis terapéuticas

Cambio de dabigatran a HBPM

El momento del inicio de la HBPM va a depender de la función renal del paciente

2. Sí ACr ≥ 50 ml/min., Iniciar HBPM a las 12 h. de la última dosis
3. Sí ACr ≥ 30 y > 50 ml/min., posponer 24 h. el inicio de la HBPM tras la suspensión del dabigatran
4. Si ACr <30 ml/min., demorar el inicio de la HBPM 48 h.

RIVAROXABAN

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxaban

Efectuar INR:

- En el caso de pacientes tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxaban cuando el valor del INR sea $\geq 3,0$.
- En el caso de pacientes tratados por TVP y en la prevención de TVP recurrente y EP, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxaban cuando el valor del INR sea $\geq 2,5$.
- Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxaban, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de rivaroxaban.
- El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban, por lo que no debe utilizarse

Cambio de Rivaroxaban a AVK

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxaban a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxaban puede contribuir a un aumento del INR. En los pacientes que cambien de rivaroxaban a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$.

Se ha observado un incremento de episodios trombóticos (ACV) tras la suspensión del rivaroxaban en el estudio clínico efectuado en pacientes con FA no valvular. Con el fin de garantizar una correcta anticoagulación durante la transición de rivaroxaban a AVK, cuando el rivaroxaban deba discontinuarse o suspenderse por cualquier motivo (cambio a AVK, hemorragias cirugías etc) debe considerarse la administración de otro anticoagulante (heparinas) hasta que el INR sea 2,0.

No existen guías que nos indiquen como hacer la transición.

Según la ficha técnica durante los dos primeros días del periodo de cambio, se utilizará la dosis inicial estándar de AVK en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con rivaroxaban y AVK el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxaban y siempre antes de la siguiente dosis.

- El rivaroxaban prolonga el TP y el INR, por lo tanto la determinación del INR efectuada durante la co-administración de rivaroxaban con AVK no es útil para valorar la dosis apropiada de AVK.
- Aunque el INR puede llevar a confusión debido a que ambos fármacos lo modifican, en la ficha técnica se sugiere administrar rivaroxaban simultáneamente con el AVK hasta que el INR sea 2,0. El INR puede determinarse a las 24 h de la última dosis de Rivaroxaban, antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido Rivaroxaban, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.
 - Si ACr ≥ 50 ml/min. a las 24-48 h se habrá eliminado el efecto del rivaroxaban y el INR indicará el efecto del AVK.
 - Si ACr $30 < 50$ ml/min. a las 48 h se habrá eliminado el efecto del rivaroxaban y el INR indicará el efecto del AVK.
 - Mantener solapamiento (heparina y AVK) hasta INR estable

Cambio de heparina no fraccionada (HNF) a rivaroxaban

En los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral administrado en perfusión continua, se debe iniciar rivaroxaban en el momento de suspender la perfusión de HNF

Cambio de rivaroxaban a HNF

1. Suspender rivaroxaban e iniciar HNF en el momento en que correspondería la siguiente dosis de rivaroxaban (a las 24 h. de la última dosis de rivaroxaban)

Cambio de HBPM a rivaroxaban.

En la ficha técnica se indica que: los pacientes que están recibiendo un anticoagulante con HBPM, deben iniciar el tratamiento con rivaroxaban de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración. Sin embargo, se ha observado un efecto aditivo anti-Xa con uso concomitante de ambos fármacos, por ello creemos debe considerarse en pacientes de alto riesgo hemorrágico, iniciar rivaroxaban a las 12 horas de la última dosis profiláctica de HBPM y 24 h después si se utilizan dosis terapéuticas.

Cambio de rivaroxaban a HBPM

1. Iniciar HBPM a las 24 horas de la última dosis de rivaroxaban.

APIXABAN

Cambio de HBPM a apixaban.

1. Iniciar apixaban a las 12 horas de la última dosis profiláctica de HBPM

Cambio de apixaban a HBPM.

2. Iniciar HBPM a las 12 horas de la última dosis de apixaban.

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Se conoce que en pacientes en diferentes tratamientos crónicos un 25-35% no lo siguen correctamente, el incumplimiento puede llegar hasta el 50%. La falta de necesidad de control previsiblemente disminuirá el buen cumplimiento del tratamiento. Los pacientes que sigan mal el tratamiento con antagonistas de la vitamina K presumiblemente harán lo mismo con los nuevos anticoagulantes. La corta vida media de dabigatran (12-17h), rivaroxaban (5-9h) y apixaban (9-14h) hace preveer que el primer marcador de no seguir el tratamiento pueda ser la trombosis o el embolismo. Si la inestabilidad se debe a incumplimiento del tratamiento, es preferible seguir con warfarina o acenocumarol dado que su larga vida media de 40 horas es una ventaja en esta situación (49).

Un aspecto a considerar es que las tabletas de dabigatran son higroscópicas, absorben la humedad del aire y no deben ser extraídas de su envase original.

- Se producen defectos en la adherencia en el 25-35% de los pacientes recibiendo tratamientos crónicos.
- El incumplimiento puede alcanzar el 50%.
- La ausencia de monitorización incrementa el riesgo de una mala adherencia.
- Debida a su vida media corta. los incumplimientos en la toma de los nuevos anticoagulantes, pueden traducirse en una complicación tromboembólica.
- En pacientes con mala adherencia es preferible utilizar AVK.

COSTE EFICACIA EN FA NO VALVULAR

El concepto de beneficio clínico neto, en pacientes con FA no valvular, se utiliza para cuantificar el balance entre el riesgo de presentar un ACV isquémico y el riesgo de presentar episodios hemorrágicos, preferentemente intracraneales. El NNT se define como el número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un suceso isquémico o hemorrágico. En pacientes recibiendo AVK el mayor beneficio se observa en pacientes con el mayor riesgo de complicaciones cardioembólicas. Los resultados de los estudios clínicos efectuados con los nuevos anticoagulantes muestran resultados favorables para todos los productos (50-52).

En los estudios de coste efectividad debe valorarse:

- **La eficacia** de las diferentes dosificaciones de cada nuevo anticoagulante en comparación con el tratamiento tradicional, teniendo en cuenta las características de población incluida (edad, grado de insuficiencia renal, CHADS2, etc) y el tiempo de INR en rango en el grupo recibiendo AVK. En el análisis de eficacia se deben valorar la

reducción absoluta del riesgo (RAR) para cada uno los objetivos primarios y secundarios de cada estudio.

- **La seguridad** no solo de los episodios hemorrágicos agudos mortales, mayores o menores, sino también derivada de los posible efectos adversos del fármaco entre los que deben incluir episodios secundarios a falta de adherencia del fármaco.
- **Los costes propios del tratamiento:** precio del anticoagulante frente a la warfarina y los costes derivados de la monitorización de los AVK.
- **Los costes derivados de las complicaciones** como fallecimientos, hospitalizaciones, tratamientos de soporte etc y de las secuelas que de ellos se deriven como las incapacidades, reducción de la calidad de vida y necesidad de asistencia. Esta valoración es esencial para valorar de forma real el coste beneficio de los nuevos anticoagulantes.

Los posibles acercamientos sobre el coste efectividad de los nuevos anticoagulantes en el momento actual son limitados debido en gran medida a que el periodo de seguimiento en los estudios es corto (unos dos años) y, por que carecemos datos reales y coste de las complicaciones de los pacientes incluidos en los estudios.

En base a los datos obtenidos en los diferentes estudios el grupo Génesis ha hecho una evaluación del coste efectividad cuyos resultados se muestran a continuación (53).

1. Valoración de eficacia:

Dabigatran: Estudio RE-LY (37).

En la publicación se realiza análisis de no inferioridad en primera instancia y a continuación un análisis de superioridad. El análisis es por intención de tratar (ITT), tanto en no inferioridad como en superioridad. Datos estudio Génesis (Tabla 7).

Para la variable principal de eficacia, tanto la dosis de dabigatran 110 mg como dabigatran 150 mg cumplen criterios de no inferioridad. Solo la dosis de 150 mg muestra disminución significativa de eventos respecto a warfarina.

En el análisis por subgrupos del RE-LY, no se encuentran diferencias significativas para ninguna de las interacciones de los subgrupos analizados. Los resultados de dabigatran a dosis de 150 mg indican que el beneficio es algo mayor en CHADS₂ de 2 o superiores (los de riesgo moderado o alto) mientras que el riesgo hemorrágico es similar en estos grupos (54).

Resultados en función de la edad y función renal

Disponemos de dos análisis de estos subgrupos de pacientes con mayor riesgo potencial de hemorragia: el estudio de Healey (45) y el análisis realizado por los expertos de la FDA. En RE-LY participaron 7.528 pacientes con 75 años o más, y 3.505 pacientes con Clcr 30-50ml/min.

Según los resultados mostrados por el análisis de Healey (45), no existen diferencias de eficacia en relación con la edad o la función renal. Sí existe, sin embargo, una diferencia en cuanto a los resultados de seguridad, de forma que la incidencia de hemorragia grave se incrementa con la edad, atenuando los beneficios de dabigatran a medida que ésta aumenta.

En cuanto al informe de los expertos de la FDA, se centran en las diferencias entre ambas dosis de dabigatran, concluyendo que, si bien los pacientes con Clcr 30-50ml/min mostraron altas tasas de hemorragia grave en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY, no parece haber diferencias entre las dosis de 110 mg y 150 mg. Si encuentran, por el contrario, una disminución de los ictus isquémicos en los pacientes tratados con la dosis alta de dabigatran en comparación con la dosis baja. El mismo efecto es observado en los pacientes con 75 años o más.

Resultados en función del TTR (tiempo de tratamiento dentro de rango terapéutico – INR 2-3)

En el ensayo RE-LY el grupo warfarina, el tiempo medio del estudio durante el cual el INR ha estado en el rango terapéutico adecuado es de 64,4 % (37, 55).

Los resultados de eficacia y seguridad se analizan en relación a cuatro categorías o cuartiles en función del porcentaje de tiempo total en que los niveles de warfarina están en el rango terapéutico según el INR. Se miden los porcentajes medios de tiempo de tratamiento en rango (TTR) alcanzados en cada centro participante (TTRc) y los percentiles según el número de pacientes de cada centro. Se analizan los valores de TTRc de la warfarina respecto a los 951 centros participantes.

Según el estudio de Wallentin (55), en los pacientes de los centros con un buen control de niveles INR, disminuye la diferencia de eficacia entre warfarina y dabigatran: En la dosis de 150 mg no hay diferencias significativas de eficacia si el tiempo medio de INR en rango es superior a 65,4%, y esta se mantienen a favor de dabigatran solo cuando el TTRc de los pacientes con warfarina está por debajo del rango del 65,4%.

Un análisis similar se recoge en el informe elaborado por la FDA. Este informe identifica la reducción en la incidencia de ictus y embolismo sistémico encontrado en el grupo tratado con dabigatran 150 mg en relación a warfarina, con el resultado obtenido en los pacientes de los lugares con control de INR más pobre. Así, el beneficio de dabigatran solo es significativo en la dosis de 150 mg para los centros con control TTR por debajo de la mediana. Por otra parte, en pacientes con buen control del INR, no existe reducción en el riesgo de hemorragia con la dosis de 110 mg en relación con warfarina.

En resumen, en los centros con TTRc por encima de la mediana, dabigatran 150 mg no sería superior a warfarina en la prevención de ictus y embolismo sistémico, y la dosis de 110 mg no produciría una reducción del riesgo de hemorragia.

Rivaroxaban: Estudio ROCKET (38)

El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad de rivaroxaban frente a warfarina. La variable principal de eficacia fue la combinación de ictus y embolismo sistémico. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor.

La exposición media al tratamiento fue de 590 días (1,6 años) y el periodo de seguimiento medio de 707 días (1,94 años).

Los resultados se presentan sobre tres tipos de poblaciones, lo que hace compleja su lectura e interpretación (Tabla 8):

-El análisis de la población “PP/ As treated”: Pacientes que han recibido al menos una dosis del tratamiento asignado y además con adherencia el protocolo (con seguimiento de 590 días). Este análisis muestra no inferioridad de rivaroxaban respecto a warfarina ($p_{ni}<0,001$).

- El análisis de la población “as treated”: Pacientes que han recibido al menos una dosis del tratamiento asignado (con seguimiento de 590 días). Es la población para análisis de seguridad, pero que aquí se emplea también para eficacia. En este análisis rivaroxaban muestra superioridad ($p=0,02$)

- El análisis por ITT (con seguimiento de 707 días) que no logra demostrar superioridad ($p=0,12$) pero si demuestra no inferioridad.

- El análisis de subgrupos incluido en el apéndice de ROCKET AF no muestra diferencias significativas para ninguna de las interacciones de los subgrupos analizados.

Resultados en función del TTR (tiempo de tratamiento dentro de rango terapéutico – INR 2-3)

Obtenido por los pacientes incluidos en ROCKET AF (55%) ha suscitado dudas, ya que en otros ensayos el TTRc es del orden de 62 a 64 %. En los resultados en la variable principal de todos los subgrupos de TTRc, no se presentó interacción intercuartiles. Tampoco se demostró superioridad de rivaroxabán en ninguno de los intercuartiles TTRc, a diferencia de lo que ocurre con el ensayo RE-LY.

Apixaban: Estudio ARISTOTLE (36)

El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad de apixaban frente a warfarina. En la publicación se realiza análisis de no inferioridad en primera instancia y a continuación un análisis de superioridad. La variable principal de eficacia fue la combinación de ictus y embolismo sistémico. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor. La duración media del tiempo de seguimiento fue de 1,8 años.

Valoración de la reducción absoluta del riesgo (RAR) y número de pacientes que será necesario tratar para prevenir un episodio (NNT). Datos del estudio Génesis (TABLA 9).

Apixaban muestra mayor eficacia que warfarina en la variable principal (ictus/embolismo sistémico) con 0,33% eventos-año en diferencias absolutas. Según el NNT y en comparación con warfarina, se estima que es necesario tratar 300 pacientes por año (IC 95% 185-1260) para prevenir un adicional

ictus y embolismo sistémico También se observó una mayor eficacia en ictus hemorrágico y en muerte por cualquier causa.

La diferencia hallada para el conjunto de pacientes (RAR 0,6 %), se dobla en los pacientes con CHADS₂ 3 con un RAR de 1,4 % (0,4 % a 2,5%), lo que sí permite afirmar que la diferencia en eficacia de apixaban respecto a warfarina reside en gran medida en el uso en estos pacientes de mayor riesgo tromboembólico.

2. Valoración de Seguridad :

- a. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o descripción de gravedad).
- b. Episodios hemorrágicos

Dabigatran: Estudio RE-LY (36)

La principal reacción adversa relacionada con dabigatran fue la dispepsia. Esto se ha justificado por la formulación galénica, que contiene ácido tartárico con el objetivo de crear un pH que facilite su absorción, que se favorece por un pH ácido, y que podría requerirse dada la baja biodisponibilidad que presenta el fármaco (6,5%) (Tabla 10).

Hubo una mayor frecuencia de abandonos en los dos grupos de pacientes tratados con dabigatran que en el grupo de warfarina (19%, 20% y 15% para dabigatrán 110 mg, 150 mg y warfarina, respectivamente). Así mismo, el abandono de tratamiento en relación a reacción adversa fue mayor en los grupos tratados con dabigatran (2,7%, 2,7% y 1,7% para dabigatran 110 mg, 150 mg y warfarina, respectivamente).

La variable principal de seguridad es el sangrado moderado-severo, definido como reducción del hemoglobina de al menos 20g/L, transfusión de al menos dos unidades de concentrados de hematíes, o sangrado sintomático en un órgano o área crítica. La dosis de 110mg presentó menos sangrados graves, en un valor absoluto de aproximadamente 1,2% a los dos años, y la dosis de 150mg no presentó diferencias con warfarina (Tabla 11).

Sin embargo el sangrado gastrointestinal fue más frecuente en el grupo dabigatran 150mg, aproximadamente un 1% más en valores absolutos a los dos años. Por otro lado, el sangrado intracraneal y el ictus hemorrágico fue menos frecuente en los grupos de dabigatran, aproximadamente un 1% y un 0,5% menos en valores absolutos a los dos años respectivamente.

En relación a los análisis de subgrupos, respecto a las categorías CHADS₂, el riesgo de hemorragia grave es similar, aunque en los pacientes con CHADS₂ 0-1 es algo inferior con dabigatran que con warfarina. Respecto a la edad la frecuencia de hemorragias graves se incrementan con la edad, lo que atenúa los beneficios de dabigatran a medida que aumenta la edad. Se presentan mejores resultados en los pacientes de menos de 65 años con dabigatran respecto a warfarina y resultados similares de hemorragia grave en los pacientes de más de 75 años.

Rivaroxaban: Estudio ROCKET (38)

Los eventos adversos en los que existió una diferencia en contra de rivaroxaban fueron eventos adversos de tipo hemorrágico (epistaxis y hematuria). Además, la proporción de abandonos en relación con algún evento adverso fue mayor en el grupo experimental (NNH=73) (Tabla 12).

Presenta menos hemorragia intracranial. Se asocia a mayor hemorragia gastrointestinal. No hay diferencias en hemorragia mayor (Tabla 13) ni en infarto de miocardio.

Apixaban: Estudio ARISTOTLE (36)

El alto porcentaje de abandonos de tratamiento encontrado en ARISTOTLE puede guardar relación con el hecho de ser doble ciego y doble “dummy”, ya que los pacientes deben tomar un mayor número de medicamentos para cumplir con esta característica, lo que puede ocasionar un mayor incumplimiento y abandono de la terapia (Tabla 14).

Los mejores resultados en hemorragia mayor se deben en gran medida a la diferencia en hemorragias mayores entre ambos brazos de tratamiento en el subgrupo de pacientes que presentan una función renal alterada, entre 25-50 ml/min. En estos pacientes la dosis de apixaban empleada es la mitad que en los pacientes con función renal inalterada o levemente alterada (2,5 mg/12 horas en lugar de 5 mg/12 horas). Si se observa la frecuencia de hemorragia en los diferentes subgrupos, mientras que en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal que reciben apixaban 2,5 mg/12 horas esta disminución consigue mantener una proporción de pacientes con hemorragia mayor muy similar al encontrado en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal leve, en los pacientes tratados con warfarina se produce un notable incremento en la incidencia de hemorragias mayores. Es posible que, por una parte, estos pacientes con función renal alterada tengan un mayor riesgo hemorrágico. Por otra parte es posible que el uso de warfarina requiera una monitorización más estrecha en estos pacientes, dado que, aunque el metabolismo de este fármaco es hepático, los metabolitos poseen una eliminación renal (92%), pudiendo influir esto en una disminución del metabolismo del fármaco con el consiguiente aumento del efecto anticoagulante (TABLA 15).

Comparación indirecta entre los estudios disponibles

Los resultados finales de la comparación indirecta efectuados por grupo canadiense (56), no se expresan en diferencias absolutas de eficacia y seguridad entre los anticoagulantes sino en posicionarlos en un “ranking” de mayor a menor para cada variable.

3. Área económica.

Coste antagonistas vitamina K.

El coste de la monitorización del INR puede variar en cada centro. En la siguiente tabla se recogen los diferentes métodos y su coste. El precio medio que se ha utilizado para los cálculos económicos se sitúa en el rango de 320 € - 750 € (Tabla 16).

Dado que no se conocen los precios para rivaroxaban y apixaban en nuevas presentaciones indicada en FA, se han tomado los de dabigatrán

como referencia, asumiendo que el coste anual será el mismo para los tres fármacos (Tabla 17).

Según los datos obtenidos del estudio RE-LY, del tratamiento con dabigatran 150 mg, por cada ictus o embolismo sistémico evitado por año es de entre 71.568 € y 143.808 € (en función del coste de la monitorización del INR). Este CEI sería más favorable en el subgrupo de pacientes con CHADS2 >2 obteniéndose valores entre 50.694 € y 101.864 € (Tabla 18).

Si el precio de adquisición de apixaban fuera el mismo que el de dabigatran, el coste por cada ictus o embolismo sistémico evitado por año es de entre 127.800 € y 256.800 € en función del coste de la monitorización del INR. Este coste sería más favorable en el subgrupo de pacientes con CHADS2 3 (entre 63.048€ y 126.688 €). Para que el CEI para evitar un ictus fuera similar al de dabigatran 150 mg, el coste del tratamiento con apixaban/día debería situarse en torno a 1,8 a 3,3 €/día. No se ha calculado el CEI para rivaroxaban, dado que no se encontraron diferencias de eficacia respecto a warfarina en el análisis ITT.

Estudios de coste eficacia.

En el estudio de Pink J et al (57) en el que se compara con warfarina, dabigatran (administrado tanto a dosis bajas como altas), con el nuevo anticoagulante el beneficio neto incremental fue de 0,094 (IC95% -0,083 a 0,267). Dabigatran a altas dosis, mostró un beneficio neto incremental frente a warfarina en el 94% de las simulaciones y para dabigatran a bajas dosis del 76%. En el análisis económico, la relación coste-efectividad de dabigatran a altas dosis fue de 23.072£ (€26.700; \$35.800) por ACV evitado en comparación con warfarina, y era más rentable en pacientes con un CHADS2 basal ≥ 3 . Sin embargo, en centros con buen control del INR, la dosis de 150mg de dabigatran no fue coste-efectivo, con 42.386£ por ACV.

Sorensen SJ et al. (58) observan que los pacientes tratados a largo plazo con dabigatran experimentaron un menor número de hemorragias intracraneales (0,49 en el grupo de dabigatran vs 1,13 en tratamiento con warfarina vs 1,05 en la prescripción “en el mundo real”) y menor número de ictus isquémico (4,40 en el grupo de dabigatran vs 4,66 en tratamiento con warfarina vs 5,16 en la prescripción “real”) por 100 pacientes-año. El ICER de dabigatran fue de 10.440\$/ACVC comparado con warfarina y 3.962\$/ACV frente a la prescripción “en el Mundo real”.

En la prevención de ictus y embolismo sistémico Shimole V y Gage SBF (59), sugieren que dabigatran 110 mg no es costo-efectivo. El coste-efectividad de dabigatran 150 mg depende en primera instancia del riesgo tromboembólico y el riesgo de hemorragia, siendo favorable su uso en pacientes con CHADS2 2 y riesgo hemorrágico alto (HEMORR2HAGES 8,4), y en pacientes con CHADS2 3 independientemente del riesgo hemorrágico. Por otra parte, si el TTR es 72,5% dabigatran no es costo-efectivo en comparación con warfarina.

En conclusión, teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas de los ensayos, los nuevos anticoagulantes presentan ventajas sobre AVK en grupos seleccionados.

- Todas las ventajas observadas en los ensayos pueden desvanecerse con pequeños grados de incumplimiento de la medicación. En pacientes no cumplidores el riesgo de falta de eficacia es mayor con los nuevos anticoagulantes debido a su más rápida eliminación.
- Las ventajas también desaparecen en pacientes recibiendo AVK con tiempos de anticoagulación en rango superior al 64%
- Pueden ser una alternativa terapéutica en pacientes con contraindicación de tomar warfarina, que no pueden seguir la monitorización requerida del INR, o en los cuales el control es pobre a pesar de todos los esfuerzos
- El uso generalizado en sustitución de los cumarínicos es improbable que sea coste efectivo, por el elevado coste de adquisición comparado con la warfarina.
- Se precisan análisis farmacoeconómicos adicionales para conocer su coste efectividad como alternativa en pacientes mal controlados con cumarínicos o que no pueden utilizarlos. También se deberán disponer de ellos cuando se comercialice apixaban.
- Si se incluyera el coste derivado de la reducción de complicaciones durante el seguimiento, teniendo en cuenta el gran número de pacientes incluidos los nuevos anticoagulantes podrían ser coste efectivos.

Tabla 7. Valoración de la eficacia de dabigatran: resultados del estudio Re-ly

Resultados de eficacia ensayo RE-LY:
Referencia: Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Nov 4;363(19):1877.

- **Nº de pacientes:** 18.113 pacientes aleatorizados. Duración media de seguimiento: 2 años.
- **Diseño:** fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de no inferioridad en primera instancia y de superioridad en segunda opción.
- **Tratamiento grupo activo:** dabigatran en dosis de 110 mg ó 150 mg cada 12 horas. Tratamiento grupo control: warfarina a dosis adecuadas para mantener INR diana de 2-3.
- **Tipo de análisis:** por intención de tratar. Todos los pacientes aleatorizados.
- Warfarina mantuvo INR dentro de niveles durante **el 64 % del** periodo de estudio.

Resultados globales

Variable evaluada en el estudio	D110mg N (6.015)	D150mg N (6.076)	W N (6.022)	D110mg vs W			D150mg vs W		
				RAR (IC95%)*	NNT (IC95%)*	NNT (IC95%)**	RAR (IC95%)*	NNT (IC95%)*	NNT (IC95%)**
	Total pacientes con evento (eventos por 100 pacientes-año)			A 2 años*			Por pacientes año a partir de HR**		
Ictus y embolismo sistémico	183 (1,54%)	134 (1,11%)	202 (1,71%)	NS	NA	NA	1,1% (0,6% a 1,7%)	87 (58 a 178)	HR:0,65 (0,52-0,81) NNT: 168 (122-310)
Ictus	171 (1,44%)	122 (1,01%)	185 (1,57%)	NS	NA	NA	1,1% (0,5% a 1,6%)	95 (63 a 200)	HR:0,64(0,51-0,81) NNT:178(131-337)
Ictus hemorrágico	14 (0,12%)	12 (0,10%)	45 (0,38%)	0,5% (0,3% a 0,8%)	194 (131 a 377)	HR:0,31(0,17-0,56) NNT:403 (335-632)	0,5% (0,3% a 0,8%)	182 (126 a 328)	HR:0,2 (0,14-0,49) NNT: 356(306-516)
Embolismo sistémico	446 (3,75%)	438 (3,64%)	487 (4,13%)	NS	NA	NA	NS	NA	NA
Muerte por cualquier causa	98 (0,82%)	97 (0,81%)	75 (0,64%)	NS	NA	NA	NS	NA	NA
Infarto de miocardio						NA	NS	NA	NA

(*) NNT (IC95%) y RAR (IC95%) calculados según **datos de probabilidades simples** empleando calculadora CASPe o similar. Se obtienen estimaciones a 2 años. Datos extraídos del ensayo publicado incluyendo erratum NEJM nov 2010.

(**) NNT (IC95%) calculados a **partir de los HR y probabilidades acumuladas** extraídas de los resultados del estudio, empleando la calculadora López Briz (basada en ecuación 1 del artículo de Altman del BMJ 1999). Se obtienen estimaciones por pacientes-año. Permite comparar mejor con los resultados de otros estudios. Datos de HR (IC95%) resultados principales extraídos de la ficha técnica de FDA y de Canadá. Subgrupos CHADS de OldgrenJ et al Ann Intern Med 2011; 155:660-7 .

NS: No significativo (p>0,05). NA: No apropiado

Tabla 8. Valoración de la eficacia de rivaroxaban: resultados del estudio Rocket

Resultados de eficacia ROCKET AF					
Referencia: Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91.					
-Nº de pacientes: 14.264 pacientes fueron aleatorizados.					
-Diseño: ensayo clínico Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento.					
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: los pacientes asignados al grupo activo recibieron rivaroxaban 20mg/24h o 15mg/24h en caso de presentar función renal alterada (Clcr 30-49 ml/min). Los pacientes asignados al grupo control recibieron warfarina en dosis ajustada para un INR objetivo de 2-3.					
-Tipo de análisis: Los resultados se presentan sobre tres tipos de poblaciones: "PP /As treated", "As treated" e ITT					
.- Warfarina mantuvo sus niveles dentro del intervalo 2-3 durante el 55% del tiempo.					
Resultados (Tipos de análisis: ITT, PP, "as treated" (****))					
Variable evaluada En el estudio ****	Rivaroxaban N (7.081)	Warfarina N (7.090)	RAR (IC95%)*	NNT (IC95%)*	NNT (IC95%)**
	<i>Total pacientes con evento (eventos por 100 pacientes-año)</i>		A 590 días		<i>Por pacientes año a partir de HR**</i>
<i>Ictus y embolismo sistémico durante el tratamiento (PP /As treated)</i>	188/6958 (1,7%)	241/7004 (2,2%)	0,7% (0,2% - 1,3%)	135 (77-501)	HR:0,79(0,66-0,96) NNT:218(135-1149)
<i>Ictus y embolismo sistémico (as treated).</i>	189/7061 (1,7%)	243/7042 (2,2%)	0,77% (0,2% - 1,3%)	129 (74-487)	HR: 0.79 (0.65–0.95) NNT: 219 (131-919)
<i>Ictus y embolismo sistémico durante el seguimiento (ITT) a 707 días.</i>	184/7061 (1,65%)	221/7082 (1,96%)	NS	NA	HR:0,88 (0,75-1,03) NNT: NA
<i>Ictus As treated</i>	29 /7061 (0,26%)	50 /7082 (0,71%)	NS	NA	
<i>Ictus hemorrágico As treated</i>	5 /7061 (0,04%)	22/7082 (0,19)	0,3i% (0,05% - 0,56%)	32 (179-1652)	HR: 0,85 0,70-1.03 NNT: NA
<i>Embolismo sistémico As treated</i>	208 /7061 (1,87)	250/7082 (2,21%)	0,24% (0,10%-0,38%)	417 (261-1041)	HR:0,59 (0,37-0,93) NNT:344 (224-2019)
<i>Muerte por cualquier causa As treated</i>	582/7081 (4,5%)	632/7090 (4,9%)	NS	NA	HR:0,23(0,09-0,61) NNT: 684(578-1350)
<i>Muerte por cualquier causa (ITT)</i>	101 (0,91%)	126 (1,12%)	NS	NA	HR:0,85(0,70-1,02) NNT: NA
<i>Infarto de miocardio durante tratamiento As treated</i>					HR:0,92(0,82-

					1,03) NNT: NA HR:0,81(0,63- 1,06) NNT: NA
--	--	--	--	--	-----------------------------------------------------------

(*) NNT (IC95%) y RAR (IC95%) calculados según **datos de probabilidades simples** empleando calculadora CASPe o similar. Se obtienen estimaciones a nn años. Datos extraídos del ensayo publicado incluyendo erratum NEJM nov 2010

(**) NNT (IC95%) calculados a **partir de los HR y probabilidades acumuladas** extraídas de los resultados del estudio, empleando la calculadora López Briz (basada en ecuación 1 del artículo de Altman del BMJ 1999). Se obtienen estimaciones por pacientes-año. Permite comparar mejor con los resultados de otros estudios.

(***) En ROCKET AF no fueron incluidos (a diferencia de en AVERROES, ARISTOTLE y RE-LY) pacientes con CHADS2 menor a 2, por lo que sólo se incluyen dos subgrupos en el análisis: CHADS2 = 2 y CHADS2 3.

NS: No significativo ($p > 0,05$). NA: No apropiado.

Tipos de análisis y población: "PP / As treated", "As treated" e "ITT": ver definiciones en texto

Informe Genesis

Tabla 9. Valoración de la eficacia de apixaban: resultados del estudio Aristotle

Resultados de eficacia: Apixaban					
Referencia: Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.					
-Nº de pacientes: 18.201 pacientes fueron aleatorizados.					
-Diseño: ensayo clínico Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento.					
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: los pacientes asignados al grupo activo recibieron apixaban 5mg/12h o 2,5mg/12h en caso de cumplir dos de los siguientes criterios: edad 80 años, peso 60 kg y/o creatinina sérica 1,5 mg/dL. Los pacientes asignados al grupo control recibieron warfarina en dosis ajustada para un INR objetivo de 2-3.					
- Warfarina mantuvo sus niveles dentro del intervalo 2-3 durante el 66% del tiempo (62,2% tras excluir los valores de INR de los primeros 7 días de tratamiento post-aleatorización y durante las interrupciones del fármaco en estudio.					
Resultados por ITT (intención de tratar)					
Variable evaluada en el estudio	Apixaban N (9.120)	Warfarina N (9.081)	RAR (IC95%) a 1,8 años (*)	NNT (IC95%) A 1,8 años (*)	NNT (IC95%) Por Pacientes-año (**) a partir del HR
	<i>Total pacientes con evento (eventos por 100 pacientes-año)</i>				
Ictus y embolismo sistém.	212 (1,27%)	265 (1,60%)	0,6% (0,13% a 1,06%)	168 (95 a 773)	HR:0,79 (0,66-0,95) NNT:300 (185-1260)
Ictus	199 (1,19%)	250 (1,51%)	0,6% (0,12% a 1,02%)	175 (98 a 832)	HR:0,79 (0,65-0,95) NNT:317 (190-1334)
Ictus hemorrágico	40 (0,24%)	78 (0,47%)	0,4% (0,2% a 0,7%)	238 (153 a 535)	HR:0,51 (0,35-0,75) NNT:435 (328-853)
Embolismo sistémico	603 (3,52%)	669 (3,94%)	NS	NA	NA
Muerte por cualquier causa	90 (0,53%)	102 (0,61%)	1,1% (0,8% a 1,8%)	132 (67-6951)	NA
Infarto de miocardio			NS	NA	HR: 0,89 (0,80-0,998) NNT:235 (129-12948) NA

(*) NNT (IC95%) y RAR (IC95%) calculados según **datos de probabilidades simples** empleando calculadora CASPe o similar. Se obtienen estimaciones a 1,8 años.

(**) NNT (IC95%) calculados a **partir de los HR y probabilidades acumuladas** extraídas de los resultados del estudio, empleando la calculadora López Briz (basada en ecuación 1 del artículo de Altman del BMJ 1999). Se obtienen estimaciones por pacientes-año.

NS: No significativo ($p > 0,05$). NA: No apropiado

Informe Genesis

Tabla 10. Valoración de la seguridad de dabigatran: efectos adversos según resultados del estudio Re-ly

Resultados de seguridad : efectos adversos							
Variable evaluada en el estudio	D110mg N (6.015)	D150mg N (6.076)	W N (6.022)	D110mg vs W		D150mg vs W	
				RAR (IC95%)	NNH (IC95%)	RAR (IC95%)	NNH (IC95%)
Dispepsia	11,8%	11,3%	5,8%	-5,9% (-4,9% a 1,4%)	18 (15 a 21)	-5,5% (-4,6% a 1,1%)	19 (16 a 22)
Temblor	8,1%	8,3%	9,4%	-6,9% (0,3 a 2,4%)	NNT = 74 (42 a 334)	-6,5% (0,1% a 2,1%)	NNT = 91 (48 a 1000)
Fatiga	6,6%	6,6%	6,2%	NS	NA	NS	NA
Tos	5,7%	5,7%	6,0%	NS	NA	NS	NA
Dolor torácico	5,2%	6,2%	5,9%	NS	NA	NS	NA
Dolor dorsal	5,3%	5,2%	5,6%	NS	NA	NS	NA
Altralgia	4,5%	5,5%	5,7%	NS	80 (50 a 200)	NS	NA
Nasofaringitis	5,6%	5,4%	5,6%	1,3% (0,5% a 2%)	NA	NS	NA
Fibrilación auricular	6,3%	6,5%	5,7%	NS	NA	NS	NA
Diarrea	5,5%	5,9%	5,8%	NS	98 (56 a 500)	NS	NA
Infección del tracto urinario	4,5%	4,8%	5,6%	NS	1% (0,2% a 1,8%)	NS	NA
Infección del tracto respiratorio superior	4,8%	4,7%	5,2%	NS	NS	NS	NA

Informe Genesis

Tabla 11. Valoración de la seguridad de dabigatran: hemorragias según resultados del estudio Re-ly

Resultados de seguridad: Hemorragias							
Variable evaluada en el estudio	D110mg N (6.015)	D150mg N (6.076)	W N (6.022)	D110mg vs W		D150mg vs W	
				RAR (IC95%)	NNT (IC95%)	RAR (IC95%)	NNT o NNH (IC95%)
Hemorragia mayor	342 (5,7%)	399 (6,6%)	422 (7,0%)	1,3% (0,4% a 2,2%)	77 (230 a 46)	NS	NA
Hemorragia mayor intracraneal	27 (0,5%)	36 (0,6%)	87 (1,4%)	1,0% (0,7% a 1,3%)	100 (75 a 154)	0,9% (0,5% a 1,2%)	117 (83 a 202)
Hemorragia mayor extracraneal	299 (5,0%)	342 (5,6%)	315 (5,2%)	NS	NA	NS	NA
Hemorragia mayor gastrointestinal	133 (2,2%)	182 (3,0%)	122 (2,0%)	NS	NA	-1,0% (- 1,5% a - 0,4%)	NHH= 103 (66 a 242)
Hemorragia fatal	23 (0,4%)	28 (%)	39 (0,6%)	0,3% (0,01% a 0,5%)	337 (192 a 10.456)	NS	NA

Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe. SIGN: Informe Genesis

Tabla 12. Valoración de la seguridad de rivaroxaban: efectos adversos según resultados del estudio Rocket

Resultados de seguridad: Efectos adversos						
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Rivaroxaban N (9.088)	Warfarina N (9.052)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNT o NNH (IC 95%)*	
- Pacientes con algún EA	81,4 %	81,5 %	NS		NA	
- Epistaxis	10,1 %	8,6 %	-1,6 % (-2,6% a -0,6 %)		NNH = 63 (39 a 157)	
- Abandonos de tratamiento debidos a EA	8,4 %	7,0 %	-1,4 % (-2,2% a -0,5 %)		NNH = 73 (45 a 204)	
- Mareos	6,1 %	6,3 %	NS		NA	
- Nasofaringitis	5,9 %	6,4 %	NS		NA	
- Insuficiencia cardíaca	5,6 %	5,9 %	NS		NA	
- Bronquitis	5,3 %	5,5 %	NS		NA	
- Disnea	5,3 %	5,6 %	NS		NA	
- Diarrea	4,8 %	5,0 %	NS		NA	
- Tos	4,8 %	4,9 %	NS		NA	
- Dolor de espalda	4,7 %	4,6 %	NS		NA	
- Infección del tracto respiratorio superior	4,6 %	5,1 %	NS		NA	
- Cefalea	4,2 %	4,7 %	NS		NA	
- Altralgia	4,2 %	3,4 %	-0,8 % (-1,4 a -0,14)		NNH = 131 (72 a 716)	
- Hematuria	4,1 %	4,5 %	NS		NA	
- Infección del tracto urinario						

(*) RAR y NNT con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Informe Genesis

Tabla 13. Valoración de la seguridad de rivaroxaban: hemorragias según resultados del estudio Rocket

Resultados de seguridad: Hemorragias				
Variable evaluada en el estudio	Rivaroxaban N (7.111)	Warfarina N (7.125)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Hemorragia mayor	395 (5,6%)	386 (5,5%)	NS	NA
Hemorragia mayor intracraneal	55 (0,8%)	84 (1,2%)	0,4% (0,1% a 0,7%)	246 (137 a 1.217)
Hemorragia gastrointestinal	224 (3,2%)	154 (2,2%)	-1,0% (-0,5% a -1,5%)	NNH = 100 (65 a 214)
Hemorragia mayor fatal	27 (0,4%)	55 (0,8%)	0,4 % (0,1% a 0,6 %)	254 (155 a 694)
Hemorragia no mayor, clínicamente relevante	1.185 (3,2%)	1.151 (4,7%)	NS	NA

Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.**CASPe.**
SIGN:

Informe Genesis

Tabla 14. Valoración de la seguridad de apixaban: efectos adversos según resultados del estudio Aristotle

Resultados de seguridad: Efectos adversos					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Apixaban N (9.088)	Warfarina N (9.052)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH (IC 95%)*
- Pacientes con algún EA	81,5 %	83 %	1,6 % (0,5 % a 2,7 %)		63 (37 a 207)
- Pacientes con algún EA grave	35 %	36,5 %	1,5 % (0,07% a 2,9 %)		68 (35 a 1.424)
- Abandonos de tratamiento debidos a EA	7,6 %	8,4 %	0,8 % (0,02% a 1,6 %)		124 (63 a 6.611)
- Fibrilación auricular	3,3 %	3,2 %	-0,1 % (-0,7% a 0,4%)		NA
- Neumonía	2,2 %	2,5 %	0,3 % (-0,1 % a 0,7 %)		NA

(*) NNT con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Informe Genesis

Tabla 15. Valoración de la seguridad apixaban hemorragias: resultados del estudio Aristotle

Resultados de seguridad: Hemorragias				
Variable evaluada en el estudio	Apixaban N (9.088)	Warfarina N (9.052)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Hemorragia mayor	327 (3,6%)	462 (5,1%)	1,5% (0,9% a 2,1%)	66 (48 a 110)
Hemorragia mayor intracraneal	52 (0,6%)	122 (1,4%)	0,8% (0,5% a 1,1%)	129 (94 a 203)
Hemorragia mayor extracraneal	275 (3,0%)	340 (3,8%)	0,7% (0,2% a 1,3%)	137 (80 a 492)
Hemorragia gastrointestinal	34 (0,4%)	55 (0,6%)	NS	NA
Hemorragia mayor fatal	286 (3,2%)	415 (4,7%)	0,2% (0,03% a 0,4%)	428 (230 a 3.323)
Hemorragia no mayor, clínicamente relevante			1,5% (0,98% a 2,1%)	65 (47 a 102)
Hemorragia mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa (Clcr 25–50 ml/min).	76/1.496 (4,9%)	142/1.509 (9,4%)	4,5% (2,7% a 6,4%)	22 (16 a 37)
Hemorragia mayor en pacientes con insuficiencia renal leve (Clcr >50–80 ml/min).	157/3.806 (4,1%)	199/3.759 (5,3%)	1,2% (0,2% a 2,1%)	86 (47 a 467)
Hemorragia mayor en pacientes con función renal normal (Clcr >80 ml/min).	94/3.749 (2,6%)	132/3.747 (3,2%)	NS	NA
. La población de seguridad está constituida por los pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco. Están incluidos el 99,67% de los pacientes aleatorizados (99,65% en el grupo de apixabán; 99,68% en el grupo de warfarina).				
Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. CASPe.				
SIGN:				
Informe Genesis				

Tabla 16. Coste del tratamiento con AVK

. Coste control INR. Estimación del coste anual por diferentes procedimientos.
<p>TH: medida de la INR y dosificación cada 4 semanas por el médico – hematólogo - hospitalario 140,25 € (0 a 360€). Control de INR habitual en sangre venosa incluyendo tiempo médico y de enfermería ajustado por dedicación, jeringa, tubo, estabilizantes y gastos corrientes (13 muestras/año) (1) 2002</p>
<p>CP-hospital: medida cada 4 semanas de la INR con CP y dosificación del TAO por el hematólogo hospitalario 305,33 € (237 a 550€). Con coagulómetro portátil en hospital incluyendo tiempo médico, tira reactiva, lanceta, equipo Coagucheck, calibración y gastos corrientes (13 muestras/año) (1) 2002</p>
<p>CP-ambulatorio: medida cada 4 semanas de la INR con CP y dosificación del TAO por el médico de cabecera 305,33 € (237 a 550€). Con coagulómetro portátil en centro salud incluyendo tiempo médico, tira reactiva, lanceta, equipo Coagucheck, calibración y gastos corrientes (13 muestras/año) (1)2002</p>
<p>CP-domicilio: medida semanal de la INR con CP y autoajuste de la dosis de TAO. 543,87€ (330 a 1544€). Con coagulómetro portátil en domicilio incluyendo tira reactiva, lanceta, equipo Coagucheck, calibración (52 muestras/año + 8,5 controles habituales) (1)2002</p>
<p>Autotest: medida semanal de la INR con CP y dosificación también semanal por el médico de cabecera 713,97€ (237 a 1695€). Incluyendo tiempo médico, tira reactiva, lanceta, equipo Coagucheck, calibración y gastos corrientes (52 muestras) (1) 2002</p>
<p>320.71 € Incluyendo: extracción de sangre (enfermería), análisis de INR, prescripción por el médico, edición resultados, citación próximo control y coste instalaciones (24.67€/determinación y los pacientes se hacen una media de 13 al año) (2) 2010</p>
<p>259,56 € Anticoagulación (control incluido) (3) 2004</p>
<p>115 € Coste control (consulta + determinación): 10,86 euros, promedio controles por paciente/año =10,5 (baremo disponible en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid 2003) (4)</p>
<p><i>Referencias</i> (1) Oriol de Solà-Morales Serra, Josep M^a Elorza Ricart. Coagulómetros portátiles. Revisión de la evidencia científica y evaluación económica de su uso en el autocontrol del tratamiento anticoagulante oral. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; Julio de 2003) (2) J. Mateo H Sta Creu i St Pau Estudio ejemplo y precios de 2010 (3) J.M. Beguiristain et al. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. Rev Neurol 2005; 40 (7): 406-411 (4) José L. Navarro et al Tratamiento anticoagulante oral. Estudio coste/beneficio Rev Adm Sanit. 2008;6(3):525-42</p>

Tabla 17. Evaluación de costes de dabigatran

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	Medicamento				
	Dabigatran 110 mg/150 mg	Rivaroxaban 15-20 mg	Apixaban 2,5 mg (a)	Acenocumarol 4 mg	Warfarina 5 mg
Precio unitario (PVP+IVA)	1,64 €	3,03 €	1,60 €	0,116 €	0,090 €
Posología	1 cápsula/12 horas	1 comp/ 24 horas	2 comp/ 12 horas	Variable mg/día	2 Variable 5 mg/día
Coste día	3,28 €	3,03 €	6,40 €	0,058 €	0,090 €
Coste tratamiento /año	1.197 €	1.106 €	2.336 €	21,17 €	33 €
Costes asociados	No precisa INR	No precisa INR	No precisa INR	320 – 750 € monitorización de INR	320 – 750 € monitorización de INR
Coste global o coste global tratamiento/año	1.197 €	1.106 €	2.336 €	341 € - 771 €	353 € - 783 €
Coste incremental (diferencial) respecto de terapia de referencia Acenocumarol	+ 426 € a + 856 €	+ 335 € a 765 €	+ 1.565 € a + 1.995 €	-	+12 €
Notas:					
(a)-Apixaban (<i>Eliquis</i>): Los costes de apixaban son de la presentación disponible actualmente en España de 2,5 mg con indicación en prevención de TEV en cirugía de COT. No se dispone de precio para la indicación en FA					

Tabla 18. Coste eficacia incremental

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
CEI de Dabigatran y apixaban respecto a AVK (acenocumarol o warfarina)						
VARIABLES BINARIAS						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%) por paciente y año de tratamiento	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Connolly 2009 (RE-LY)	Eficacia de Dabigatran 150 mg	Ictus y embolismo sistémico	Warfarina (o Acenocumarol)	168 (122-310)	+ 426 € + 856 €	71568 € (51972-132060) € 143808 € (104432-265360)€
	Subgrupo pacientes con CHADS ₂ >2	Ictus y embolismo sistémico	Warfarina (o Acenocumarol)	119 (75-530)	+ 426 € + 856 €	50.694 € (31950 - 225780) € 101864 € (64200-453680) €
Granger, 2011 (ARISTOTLE)	Eficacia de Apixaban	Ictus y embolismo sistémico	Warfarina (o Acenocumarol)	300 (185 a 1260)	+ 426 € + 856 €	127800€ (78810-536760) € 256800 € (158360-1078560)€
	Subgrupo pacientes con CHADS ₂ >2	Ictus y embolismo sistémico	Warfarina (o Acenocumarol)	148 (92-742)	+ 426 € + 856 €	63048 € (39192-316092) € 126688 € (78752-635152) €
<p>Dado que no se conocen los precios para Rivaroxaban y Apixaban en nuevas presentaciones indicadas en FA (a fecha 10/02/2012), se han tomado los de Dabigatran como referencia, asumiendo que el coste anual será el mismo para los tres fármacos</p>						

Informe Genesis

ANTICOAGULANTES ORALES EN DESARROLLO

Los anticoagulantes pueden actuar sobre la iniciación, propagación o formación de fibrina, se pueden dividir según su acción sea directa uniéndose a la enzima o indirecta uniéndose a cofactores plasmáticos. Los inhibidores directos del factor Xa son pequeñas moléculas que de forma reversible inhiben el factor Xa libre y el unido a plaquetas, esto les confiere una ventaja sobre los inhibidores indirectos. En la actualidad se están investigando nuevos inhibidores directos de Xa y trombina por vía oral. El gran número en desarrollo es un índice del interés suscitado por reemplazar a los dicumarínicos. Los inhibidores directos de la trombina inactivan tanto la trombina libre como la unida a fibrina. Al no unirse a proteínas plasmáticas no se afecta por las grandes cantidades de factor plaquetario 4 liberado en la proximidad del trombo rico en plaquetas y tienen una respuesta más predecible que los indirectos. La Tabla 19 (30) presenta el estado de los estudios en desarrollo.

**TABLA 19. Anticoagulantes orales en desarrollo.
Inhibidores directos de Xa**

Fármaco	Fase
Rivaroxaban	3, aprobado profilaxis cirugía ortopédica
Apixaban	3, aprobado profilaxis cirugía ortopédica
Edoxaban	3
Darexaban	Estudio bloqueado
Betrixaban	2
TAK-442	2
LY-517717	Estudio bloqueado

Inhibidores de trombina

Fármaco	Fase
Dabigatran	3, aprobado cirugía ortopédica , fibrilación auricular
AZDO837	2

UNIDADES DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Las unidades de tratamiento anticoagulante se crearon en los sistemas sanitarios de diferentes países para el seguimiento y control del tratamiento anticoagulante y han desempeñado un papel fundamental en el éxito del tratamiento con AVK.

La aparición de nuevos agentes antitrombóticos va a plantear situaciones de incertidumbre para los médicos, en especial en situaciones de urgencia y es previsible que se acompañe de una falta de adherencia al tratamiento. Muchos aspectos del uso clínico de los nuevos anticoagulantes orales no son bien conocidos y son necesarios estudios a más largo plazo y fuera de ensayo clínico.

Se recomienda que los centros dispongan de protocolos de actuación para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, preparación ante cirugía y ante exploraciones invasivas. Dicho seguimiento debe realizarse por personal entrenado en el uso de tratamiento anticoagulante. Hay que informar a los pacientes de que en caso de traumatismo craneal deben acudir a urgencias. La necesidad de un registro que recoja los datos del paciente y el tratamiento así como una tarjeta identificando al paciente como anticoagulado y especificando el fármaco se hacen especialmente acuciantes cuando el paciente precise una actuación urgente (39).

Se recomienda valorar la función renal en todos los pacientes al inicio y durante el tratamiento si se sospecha un posible deterioro. No está bien determinado quien realizará estas actividades, si será responsabilidad del prescriptor (cardiólogo, neurólogo, internista) o de los facultativos de atención primaria.

La aplicación rutinaria de estos fármacos es previsible y aunque la evidencia es limitada para la toma de decisiones ante una hemorragia o un procedimiento invasivo, estos problemas van a ser planteados al hematólogo. Las unidades de tratamiento anticoagulante son adecuadas para actuar en estas situaciones de urgencia, racionalizar el control biológico y potenciar los sistemas de educación a pacientes y personal sanitario. Se propone que las unidades de tratamiento anticoagulante se reconviertan en unidades de trombosis y promuevan comités de trombosis con participación multidisciplinar en los centros hospitalarios y de atención primaria.

CONTROVERSIAS SOBRE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES

Es evidente que los nuevos anticoagulantes orales presentan numerosas ventajas sobre los AVK. Las expectativas generadas por estos nuevos anticoagulantes son enormes. Es previsible que en los próximos años los anticoagulantes citados en esta guía contarán con la aprobación en tres grandes indicaciones:

- a) La profilaxis del tromboembolismo en pacientes quirúrgicos tras artroplastia de cadera o prótesis de rodilla;
- b) Profilaxis de tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular;
- y c) tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y prevención de su recurrencia.

Tras la aprobación de la indicación de profilaxis del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular se han desarrollado controversias para alguno de los nuevos anticoagulantes citados. Se ha hecho evidente que no existe unanimidad de opiniones de expertos entre continentes (Japón, Estados Unidos y Europa), sociedades científicas, países de la CE o incluso entre comunidades autónomas en nuestro propio país.

La presente guía no va a poder resolver las diferentes cuestiones que han generado y generarán la introducción de los nuevos anticoagulantes, sería precisa la aportación de un amplio grupo de expertos de distintas sociedades científicas, que dieran validez a las distintas recomendaciones. Si que nos ha parecido oportuno enumerar aquellos aspectos, algunos de ellos

ya mencionados en el texto anterior, que creemos tienen una mayor relevancia o que generan más dudas en la aplicación clínica diaria:

1.- ¿Deben considerarse los nuevos anticoagulantes como fármacos de primera o segunda línea en la profilaxis de accidentes tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular?. Las posiciones en este punto son variables. Guías generadas en EEUU (Chest 2012) y Reino Unido NICE (60) favorecen una rápida introducción de los nuevos anticoagulantes orales en esta indicación. En contra de estas opiniones, las autoridades regulatorias suecas se inclinan por el continuismo con los AVK, basados en la seguridad del elevado porcentaje de tiempo en rango terapéutico conseguido en las unidades de tratamiento anticoagulante de ese país. Opiniones de expertos de las autoridades escocesas está más de acuerdo con el posicionamiento sueco que con el del Reino Unido. Las guías o consensos elaborados por expertos en diferentes instituciones evaluadoras en las distintas autonomías de nuestro país recomiendan en general que los anticoagulantes orales convencionales continúen siendo el tratamiento de primera línea y que los nuevos anticoagulantes orales se utilicen en subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de sus características. Es probable que el coste elevado de los nuevos anticoagulantes tenga un peso en las posiciones y recomendaciones de los distintos países y sociedades.

2.- Coste económico y farmacoeconomía. El coste por envase estándar de los nuevos anticoagulantes multiplica por 40 el de un envase equivalente de los anticoagulantes orales clásicos. El inconveniente de estos últimos es el gasto adicional que requiere su control continuado, que en nuestro medio se estima entre 300 y 700€/año. Estudios de farmacoeconomía ya citados en el texto (57-59) originados en países anglosajones, sugieren beneficios coste/eficacia para los nuevos anticoagulantes orales en ciertas poblaciones de pacientes. Parece lógico tener reservas sobre si los datos de estos estudios puedan trasladarse a otros países con sistemas y costes sanitarios muy diferentes.

3.- ¿Están los nuevos anticoagulantes orales indicados en pacientes que hayan sangrado previamente con AVK? Un dato consistente de los ensayos clínicos con los distintos nuevos anticoagulantes orales, es su menor índice de complicaciones hemorrágicas graves en el territorio cerebrovascular. Recomendaciones desde distintas guías y opiniones de sociedades sugieren que los pacientes que hayan tenido complicaciones hemorrágicas con los anticoagulantes clásicos, sean candidatos para el tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales. Sin embargo, cuando se revisan los ensayos clínicos, los pacientes con antecedentes de hemorragia han sido excluidos en la mayoría de estudios. Se trata en este caso de la contradicción de la opinión aparentemente sensata y la falta de información de los ensayos clínicos sobre este subgrupo de pacientes.

4.- Manejo perioperatorio de pacientes anticoagulados (anestesia epidural /analgesia). Los nuevos anticoagulantes orales afectan a los mecanismos de la hemostasia de una forma desigual. El hematoma y la hemorragia intradural, como consecuencia de protocolos de anestesia, tiene consecuencias devastadoras. Es preciso adaptar los protocolos para la anestesia/analgesia epidural o intradural en los pacientes sometidos a los nuevos anticoagulantes.

La experiencia con los nuevos anticoagulantes orales es limitada, las transiciones entre los anticoagulantes nuevos y los clásicos en el pre y post operatorio pueden variar para los distintos anticoagulantes descritos en esta guía y es muy posible que en casos urgentes se deba optar por los procedimientos de anestesia general.

5.- Reversión de los nuevos anticoagulantes en casos urgentes. Los pacientes anticoagulados requieren ocasionalmente la reversión de la acción anticoagulante para llevar a cabo intervenciones o procedimientos de urgencia. Mientras que disponemos de diversas opciones (vitamina K, plasma fresco o complejos de protrombina) para revertir el efecto de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, no disponemos de alternativas con eficacia demostrada, que restauren los mecanismos de la hemostasia en pacientes sometidos a los nuevos anticoagulantes. Las fichas técnicas de los nuevos anticoagulantes aportan recomendaciones pero no pueden ofrecer soluciones concretas. Este es un problema que las empresas farmacéuticas e investigadores están intentando solucionar. Se están ensayando la eficacia de los concentrados de factores e investigando nuevas moléculas con capacidad de antagonizar específicamente el efecto de los nuevos anticoagulantes, avances que paliarán o solucionarán este problema. No podemos olvidar, que en el caso de los AVK clásicos los utilizamos durante varias décadas antes de aprobar la indicación de los complejos de protrombina para su reversión urgente.

6.- Adherencia al tratamiento. La vida media de eliminación para los nuevos anticoagulantes oscila entre 9 y 12 horas, la persistencia de la acción antitrombótica de los nuevos anticoagulantes es más corta que la de otros fármacos utilizados en la profilaxis de eventos tromboticos. Existe cierta inquietud en los efectos de la falta de adherencia al tratamiento con los nuevos anticoagulantes y su eficacia real en poblaciones de pacientes fuera del control exhaustivo sobre los pacientes en los ensayos clínicos.

7.- Seguimiento ocasional vs. control rutinario. La ventaja inicial de los nuevos anticoagulantes es evitar los controles periódicos necesarios para los AVK. Tras la introducción de los nuevos anticoagulantes se está reconsiderando la necesidad de la determinación ocasional de los niveles o actividad del fármaco que permitiría el seguimiento del paciente, confirmar adherencia al tratamiento, detectar acumulaciones o interacciones, planificar procedimientos e incluso tranquilizar al paciente sobre la eficacia de su tratamiento. El seguimiento debería ser más frecuente en pacientes de edad o con funciones renales y/o hepáticas afectadas. No existe una idea clara de quién debe realizar ese seguimiento

8.- Papel de las unidades de tratamiento anticoagulante: Unidades de trombosis.

Los pacientes anticoagulados están afectados por otras patologías y tratamientos asociados, con cierta frecuencia presentan sintomatología hemorrágica de bajo grado que requiere consulta y ocasionalmente precisan interrupción del anticoagulante, terapias de transición y restauración del tratamiento anticoagulante. No está bien determinado quien realizará esas

actividades y se sugiere que los Unidades de control de tratamiento de anticoagulante se reconviertan en de Unidades de Trombosis.

9.- Necesidad de estudios post autorización en el paciente convencional (fuera de ensayo clínico). La importancia o insignificancia de las dudas y controversias planteadas anteriormente podrán resolverse en los próximos años. Es imprescindible que se planteen y lleven a cabo estudios post-autorización que confirmen los resultados de los ensayos en la situación clínica real y revelen las limitaciones de los estudios en la práctica real para poderlas corregir.

Los anticoagulantes orales clásicos (AVK) han sido utilizados durante más de 50 años con sus inconvenientes, pero con una eficacia clínica indiscutible. Los nuevos anticoagulantes orales deben representar un avance sobre los clásicos, pero parece necesaria cierta precaución para que su introducción en la clínica sea lo eficaz que los ensayos anticipan. La evolución de las indicaciones y progresos con estos nuevos anticoagulantes orales en los próximos años nos permitan tener una perspectiva más clara sobre alguna de las controversias ahora planteadas a nivel hipotético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM: New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:265S-286S.
2. Weitz JI, Bates SM: New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1843-1853.
3. Bauer KA: New Anticoagulants. *Hematology* 2006: 450-456.
4. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI: Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin.Pharmacokinet* 2009; 48:1-22.
5. Wiene W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N: In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb.Haemost* 2007; 98:155-162.
6. Wiene W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N: Antithrombotic and anticoagulant effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran, and its oral prodrug, dabigatran etexilate, in a rabbit model of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1237-1242.
7. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W: The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2007; 64:292-303.
8. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stahle H, Rathgen K, Svard R: Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J.Clin.Pharmacol* 2005; 45:555-563.
9. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A: Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-1127.
10. Ficha técnica Dabigatran (Pradaxa). [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
11. Hoppensteadt D, Neville B, Cunanan J, Maddeni J, Perzborn E, Misselwitz F, Fareed J. Comparison of the anticoagulant properties of BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor - with fondaparinux and enoxaparin. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1):1120 (A).
12. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel

- antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3:514-521.
13. Perzborn E, Harwart M: Inhibition of thrombin generation in human plasma by rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 2):PP-MO-184 (A).
 14. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Lampe T, Pernerstorfer J, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer K H, Straub A. Biochemical and pharmacologic properties of BAY 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004; 22 (Suppl. 2):PO079. (A).
 15. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G: Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:412-421.
 16. Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M: Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor-after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:873-880.
 17. Weinz C, Schwarz T, Pleiss U, Schmeer K, Kubitza D, Mueck W, Gondol D, Aitken H. Metabolism and distribution of [14C] BAY 59-7939 - an oral, direct Factor Xa inhibitor - in rat, dog and human. *Drug Metabol Rev.* 2004; 36 (Suppl 1):A196 (A).
 18. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W: Effect of Food, an Antacid, and the H2 Antagonist Ranitidine on the Absorption of BAY 59-7939 (Rivaroxaban), an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:549-558.
 19. EMA. Ficha técnica Rivaroxaban (Xarelto). http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. 2012.
 20. Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, Alexander RS, Smallwood A, Wong PC, Rendina AR, Luettgen JM, Knabb RM, He K, Xin B, Wexler RR, Lam PY: Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem* 2007; 50:5339-5356.
 21. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D: Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31:478-492.
 22. Luettgen JM, Wang Z, Seiffert DA, Rendina AR, Knabb RM, Ogletree ML: Inhibition of measured thrombin generation in human plasma by apixaban: a predictive mathematical model based on experimentally

- determined rate constants. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl):P-T-633 (A).
23. Wong PC, Crain EJ, Watson CA, Xin B: Favorable therapeutic index of the direct factor Xa inhibitors, apixaban and rivaroxaban, compared with the thrombin inhibitor dabigatran in rabbits. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1313-1320.
24. Frost CE, Yu Z, Mosqueda-Garcia R, Shenker A: Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: single-dose safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl):P-M-665 (A).
25. Frost CE, Yu Z, Moore K, Nepal S, Barrett Y, Mosqueda-Garcia R, Shenker A: Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: multiple-dose safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl):P-M-664 (A).
26. Prom R, Spinler SA: The role of apixaban for venous and arterial thromboembolic disease. *Ann Pharmacother* 2011; 45(10):1262-1283.
27. EMA. Ficha técnica Apixaban (Eliquis). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf 2012.
28. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *Brit Med J* 2012; 344:e3675. doi: 10.1136/bmj.e3675
29. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33:2719-2747.
30. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM; American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e120S-151S.
31. Ahrens I, Lip GY, Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2011; 105:574-578.
32. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107:838-847.

33. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Moia M, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Toso A, Tripodi A, Siragusa S, Manotti C. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. *J Thromb Haemost* 2012; 10:1979-1987.
34. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010; 104:1263-1271.
35. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103:815-825.
36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasides M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
37. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 363:1877.
38. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.
39. Salmela B, Joutsu-Korhonen L, Armstrong E, Lassila R. Active online assessment of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk, compliance and coagulation analysis. *Sem Thromb Hemost* 2012; 38:23-30.
40. Favaro EJ, Lippi G. Laboratory testing and/or monitoring of the new oral anticoagulants/antithrombotics: for and against?. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:755-767.
41. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Toso A, Tripodi A, Manotti C. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus

- document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA).
Thromb Haemost 2011; 106:868-876.
42. Harder S. Renal Profiles of anticoagulants.
<http://jcp.sagepub.com/content/early/2011/05/24/0091270011409231>
 43. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of oral dabigatran etexilate. Clin Pharmacol 2010; 49:259-268.
 44. Eikelboom J, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with two doses of dabigatran compared with warfarine in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011; 123:2363-2372.
 45. Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. *Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study.* ACC 59 th Annual Scientific Session. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010.
 46. Management of Dabigatran in Adults - UNC Health Care Guideline - www.unchealthcare.org
 47. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, Chan AK, James A, Moll S, Ortel TL, Van Cott EM, Ansell J. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. Am J Hematol 2012; 87(Suppl 1):S141-145.
 48. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. Circulation 2011; 124:1573-1579.
 49. Schulman S, Crowther MA. How I anticoagulate in 2012, new and old anticoagulant agents, and when and how to switch. Blood 2012; 119:3016-3023.
 50. Ansell J. Warfarin versus new agents: interpreting the data. Hematology 2010. American Society of Hematology Education Program Book. 2010; 221-228.
 51. Barnerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a real world atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study. Thromb Haemost 2012; 107: 584-589.

52. Deitelzweig S, Amin A, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Medical cost reductions associated with the usage of novel anticoagulants vs warfarin among atrial fibrillation patients, based on the RE-LY- ROCKET-AF and ARISTOTLE trials. *J Med Economic* 2012; 15:1-10.
53. Informe para el grupo GÉNESIS de la SEFH. ANTICOAGULANTES ORALES. Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. BORRADOR para consulta pública Fecha 25/02/2012.
54. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Kamensky G, Reilly PA, Yang S, Yusuf S, Wallentin L, Connolly SJ; RE-LY Investigators. Risks for Stroke, Bleeding, and Death in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran or Warfarin in Relation to the CHADS2 Score: A Subgroup Analysis of the RE-LY Trial. *Ann Intern Med* 2011; 155:660-667.
55. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-983.
56. Canadian Collaborative for Network Meta - Analysis for Drug Safety and Effectiveness Project Team in collaboration with the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Safety and Effectiveness of New Oral Anti-coagulants Compared to Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation [Draft] February 8, 2012 http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002_new-oral_anticoag_draft_tr.pdf
57. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011; 343:d6333 doi: 10.1136/bmj.d6333.
58. Sorensen SJ, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011; 105:908-919.
59. Shimoli V, Gage SBF. Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2011; 123:2562-2570.
60. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. NICE technological appraisal guidance 249. March 2012.