

¿Pueden los Nuevos Anticoagulantes Orales desplazar al Acenocumarol?

Could the New Oral Anticoagulants take the place of Acenocumarol?

Irene Navarro

Tutora:

Juana Benedí González

Universidad Complutense de Madrid

Resumen

Durante años el acenocumarol ha sido el fármaco estrella para el tratamiento y prevención de trombos, infartos, fibrilación auricular y accidentes cardiovasculares, mostrando una eficacia y seguridad notable y una relación beneficio/riesgo razonable. Sin embargo, se han desarrollado otros anticoagulantes capaces de competir con el acenocumarol a nivel de eficacia y seguridad. Estos antagonistas no análogos a la vitamina K paliar muchas desventajas del acenocumarol, como el estricto seguimiento, el difícil ajuste de las dosis, las numerosas interacciones y sobre todo son más seguros especialmente en la incidencia de hemorragia intracraneal. Los resultados de esta revisión hacen mantener las expectativas sobre los nuevos anticoagulantes orales, que habrá que confirmar con mejores evidencias sobre su eficacia y seguridad.

Palabras clave: nuevos anticoagulantes, acenocumarol, seguridad, eficacia.

Abstract

Throughout years acenocumarol has proved to be the top drug to treat and prevent thrombus, heart attacks, auricular fibrillation and cardiovascular stroke. Up to date it has proved not only efficiency and remarkable safety but a positive benefit-risk relationship. However, a new range of oral anticoagulants which are capables of competing with acenocumarol has emerged, according to their efficiency and safety. These non-analogous to K vitamin opponents can palliate many disadvantages of acenocumarol, as the thorough tracking, the hard-fitting doses, the large number of interferences, and overall, they are much safer addressing intracranial haemorrhage. The results of this revision support the expectations generated by new anticoagulant meds, but they need to improve their security and efficiency records.

Keywords: new anticoagulants, acenocumarol, security, efficacy.

Introducción

Los anticoagulantes orales(AO) están indicados para la profilaxis de la trombosis venosa profunda(TVP) y el tromboembolismo pulmonar, la prevención del tromboembolismo sistémico en la fibrilación auricular(FA), la fibrilación auricular con o sin valvulopatía reumática, y en la enfermedad coronaria. Las desventajas del acenocumarol (Sintrom®) animaron a la búsqueda de otras opciones, dando lugar a los nuevos anticoagulantes orales (NAO). Los NAO se caracterizan por una eficacia no inferior al acenocumarol, mejores pautas de administración y ser más caros. La seguridad varía respecto al acenocumarol y entre ellos, por lo que sus parámetros no están homogeneizados.

Material y métodos

Para este trabajo, se ha llevado a cabo una búsqueda en revistas de divulgación científica y bases de datos como el PubMed, donde se encontraron también los estudios de seguridad y eficacia.

Discusión

Las limitaciones de los antagonistas de vitamina K (AVK) son un rango terapéutico estrecho, numerosas inte-

racciones alimentarias y farmacológicas, variabilidad en su eliminación y un seguimiento estricto de control del INR. Algunas indicaciones de la AEMPS para el uso de los NAO son la hipersensibilidad o contraindicación al acenocumarol, antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC), ictus isquémico con riesgo de HIC, TVP, hemorragias graves con el INR bien controlado o bien no poder mantener el INR dentro del rango (Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Navarra, 2012; Tabla 1).

Desde 2012 se han desarrollado una serie de NAO. Los que han salido adelante son:

- Dabigatrán exetilato: Es un profármaco oral que se une de modo univalente y reversible al FIIa. Su indicación es prevención de tromboembolismo venoso (TEV) tras cirugía de cadera y de rodilla. En el estudio RE-LY se compara la warfarina con el Dabigatrán, y fue suspendido por una alta tasa de hemorragia en el grupo del Dabigatrán. En el segundo estudio, el RE-ALIGN, se dedujo que la warfarina era más eficaz, llegando a la conclusión que no era un sustituto adecuado en el caso de prevención de la TEV tras el implante de válvulas cardíacas. (Eikelboom et al., 2013). Su antídoto específico, el Praxibind (Idarucizumab) es un anticuerpo monoclonal, indicado en caso de cirugías de emergencia y sangrados descontrolados por dicho AO.
- Apixabán: Indicado para la prevención de TEV en adultos sometidos a cirugía ortopédica de cadera y/o

Tabla 1
Nuevos anticoagulantes orales.

	Dabigatrán	Apixabán	Rivaroxabán	Edoxabán	Betrixabán
Mecanismo	Inhibidor directo de trombina	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa
Eliminación	Renal	Fecal>Renal	Renal>>Fecal	Renal>>Biliar/fecal	Biliar
Semivida(h)	15	12	5-9(11-13 ancianos)	10-14	20
Contraindicaciones	Prótesis cardíacas que requieran anticoagulación Embarazo (excpciones) IH	IH grave o asociada a coagulopatía con riesgo de hemorragia	Embarazo y lactancia IH IR con ERT	Embarazo y lactancia. Hepatopatía con coagulopatía y riesgo de hemorragia. HTA grave	No estudiadas
	IR con Clr<30ml/min			no controlada IH grave. IR con ERT. Diálisis	
Antídoto	Idarucizumab	No	No	No	Adexanet alfa (desarrollo)

* ERT: enfermedad renal terminal;IH: Insuficiencia hepática;IR: Insuficiencia renal.

Tabla 2
Comparativa de precios de los NOA y el acenocumarol

PA y dosis	Presentación	PVP (euros)
Dabigatrán	Pradaxa 110 mg 30 cáps	45.43
Apixabán	Eliquis 2.5 mg 20 comp	30.29
Rivaroxabán	Xarelto 20 mg 28 comp	84.80
Edoxabán	Lixiana 30 mg 28 comp	81.30
Acenocumarol	Sintrom 4 mg 20 comp	2.33

* Precios actualizados el 17 de febrero de 2017. Ministerio de Sanidad.

rodilla. No aumenta significativamente el sangrado al combinarlo con AINES ni inhibidores de la agregación plaquetaria (pero sí de la administración de los 3 juntos). Solo el 11% de los pacientes en los ensayos mostraron reacciones adversas leves (Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, 2013) En el estudio ARISTOTLE se demostró su superioridad a la warfarina. Mostró un descenso significativo de hemorragia, HIC, mortalidad, sangrado gastrointestinal y episodios trombóticos.

- Rivaroxabán: Su no inferioridad con la warfarina primero respecto a eficacia y posteriormente a seguridad se demuestra en el estudio ROCKET-AF, donde se evidenció una menor incidencia de hemorragia fatal y de hemorragias graves en lugares críticos, principalmente por una menor incidencia de HIC. No hubo diferencias en hemorragias graves. Se observó una mayor incidencia de hemorragia a nivel de mucosas y de anemia. Los mejores resultados los obtuvieron centros que obtuvieron un peor control del INR, de manera que estos resultados no son concluyentes. (Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Navarra, 2012). En el estudio RE-ALIGN demostró sí ser adecuado para prevenir TEV en pacientes con válvulas cardíacas.
- (Eikelboom et al., 2013). Hasta ahora, su mayor ventaja, es el elevado precio (Tabla 2).
- Edoxabán: Indicado para insuficiencia renal moderada y grave. No se recomienda en monoterapia excepto para la transición a AVK. En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 y el estudio Hosukai-VTE, se demostraron que las reacciones adversas más importantes fueron hemorragia cutánea de tejidos blandos, epistaxis, anemia a largo plazo y hemorragia vaginal (solo en TEV). En el ENGAGE AF-TIMI 48 se demostró su no inferioridad a la warfarina para ictus y TEV. Hubo reducción significativa de los sangrados mortales e HIC. En el ensayo Hosukai también demostró su no inferioridad la warfarina, con una significativa reducción del sangrado (Daiichi Sankyo Europe GmbH, 2015).

Se encuentran otros en desarrollo, de los cuales están mostrando un buen perfil:

- Betrixabán: En estudio de fase III, su indicación principal es la profilaxis de TEV en pacientes con varios factores de riesgo. Recomendado a pacientes con problemas renales, gracias a su excreción biliar (Palladino, Merli y Thomson, 2017). Está en desarrollo su antídoto, el Andexanet alfa, un factor recombinante del factor Xa. No es específico, por lo que podría utilizarse para revertir los efectos de los otros AO que actúan a nivel del factor Xa. (Malhotra y Kunhger, 2017).
- Tecarfarina: Su estructura, diana y mecanismo de acción es completamente diferente al resto de NOA. Es un AVK del epóxido reductasa que no interacciona con alimentos y no se metaboliza por el CYP450.

Conclusión

Los NAO han demostrado su no inferioridad respecto al acenocumarol, siendo en algunos casos superiores, pero al carecer de estudios a largo plazo se desconocen los efectos de una administración prolongada. El poco margen de diferencia de los efectos adversos del acenocumarol y algunos de los NAO, sumado a su elevado precio, hacen que no sean la primera opción en muchos casos. Lo evidente es la mayor comodidad de la posología, la seguridad ante emergencias que ofrece el Dabigatrán gracias a su antídoto, la ventaja del Apixabán por su eliminación no renal y las expectativas del Betrixabán. Mientras continúe su investigación es indudable que irán ganando terreno y con su progreso lo desplazará del mercado.

Referencias

- Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG (2013). *Ficha técnica o resumen de las características del producto (Eliquis, INN-apixaban)*. Recuperado de la página web de la European Commission: <https://ec.europa.eu/health/documents/>

- community-register/2013/20131115127024/anx_127024_es.pdf
- Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Navarra (2012). Ficha de Evaluación Terapéutica. Informes sobre nuevos medicamentos. Recuperado de la página web del Gobierno de Navarra: https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/
- Daiichi Sankyo Europe GmbH, (2015). *Ficha técnica o resumen de las características del producto (Lixiana, INN-edoxaban)*. Recuperado de la página web de la European Commission: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138260/anx_138260_es.pdf
- Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Brueckmann, M., Granger, C. B., Kappetein, A. P., Mack, M. J., ... van de Werf, F. (2013) Dabigatran versus Warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England Journal of Medicine*, 369, 1206-1214. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>
- Malhotra, K., & Khunger, M. (2016). Beyond warfarin: The advent of new oral anticoagulants. *Indian Journal of Radiology & Imaging*, 26(3), 419-420. <http://doi.org/10.4103/0971-3026.190428>
- Palladino, M., Merli, G., & Thomson, L. (2013). Evaluation of the oral direct factor Xa inhibitor—betrixaban. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 22(11), 1465-1472. <http://doi.org/10.1517/13543784.2013.825605>