

Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán

Ángel Gabriel Vargas Ruiz^{1*}, Alba Nydia Ramírez López² y Mónica Elizabeth Medina Viramontes³

¹Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.; ²Departamento de Hematología, Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud Jalisco (SSJ), Guadalajara, Jal.; ³Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Querétaro, Querétaro, Qro.

Resumen

Hasta hoy, los medicamentos más utilizados en nuestras clínicas de anticoagulación son la acenocumarina y la warfarina, que pertenecen a la categoría de antagonistas de la vitamina K (AVK). Tienen cerca de 70 años de uso en la clínica, con probada eficacia para distintas enfermedades trombóticas, aunque también con conocidos problemas derivados de su variabilidad e interacciones farmacológicas y dietéticas. En tromboprolifaxis hospitalaria, la enoxaparina es el anticoagulante más utilizado, una heparina de bajo peso molecular (HBPM). Una nueva generación de anticoagulantes está disponible, los inhibidores directos de la trombina (como dabigatrán) y del factor Xa (rivaroxabán y apixabán), con evidentes ventajas sobre los anticoagulantes convencionales. En este artículo se resume lo publicado hasta el momento para estos nuevos antitrombóticos.

PALABRAS CLAVE: Anticoagulantes. Dabigatrán. Rivaroxabán. Apixabán.

Abstract

To date, the most widely used drugs in our anticoagulation clinics are acenocoumarin and warfarin, which belong to the category of vitamin K antagonists (VKA). They have about 70 years of use in the clinic, with proven efficacy for various thrombotic diseases, but also with known problems of variability and dietary and drug interactions. In hospital thromboprophylaxis, the most widely used anticoagulant is enoxaparin, a low molecular weight heparin (LMWH). A new generation of anticoagulants are available, the direct thrombin inhibitors (dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban), with obvious advantages over conventional anticoagulants. This paper summarizes what has been published to date for these new antithrombotics.

KEY WORDS: Anticoagulants. Dabigatran. Rivaroxaban. Apixaban.

Introducción

Las heparinas y los anticoagulantes orales AVK son hasta hoy los anticoagulantes más utilizados; sin embargo, tienen inconvenientes conocidos: los AVK (warfarina y acenocumarina) tienen un inicio de acción tardío, dosis variable, ventana terapéutica estrecha, necesidad de monitoreo, interacciones dietéticas y farmacológicas importantes, etc., mientras

que el principal inconveniente de las heparinas es que no son orales.

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales que rápidamente van ganando indicaciones a medida que se publican estudios clínicos. En este artículo revisamos la farmacología y los estudios clínicos más importantes de tres de los nuevos anticoagulantes orales: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

Farmacología

Las heparinas y los AVK son inhibidores indirectos de la coagulación con múltiples blancos en la coagulación: las heparinas actúan a través de la antitrombina (un anticoagulante natural) inhibiendo los factores

Correspondencia:

*Ángel Gabriel Vargas Ruiz
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: gelocoa@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 22-11-2011

Fecha de aceptación: 19-12-2011

Tabla 1. Características de los nuevos anticoagulantes orales

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Blanco farmacológico	Trombina (IIa)	Factor Xa	Factor Xa
Biodisponibilidad oral	~ 7.2%	~ 90%	~ 66%
T _{máx.} (h)	1.25-1.5	0.5-3	0.5-2
T _½ (h)	7.1-17	3.2-9.1	8-15
Volumen de distribución (l/kg)	~ 20-30	~ 0.6-1.5	~ 0.3
Fracción libre en plasma	~ 65-70%	~ 5-10%	13%
Modo de eliminación	~ 100% fármaco sin cambios y metabolitos activos	~ 50% fármaco sin cambios y ~ 50% metabolitos inactivos	~ 70% fármaco sin cambios y ~ 30% metabolitos inactivos
Vía de eliminación	Orina: 90-95% Fecal: 5-10%	Orina: ~ 70% Fecal: ~ 30%	Orina: ~ 30% Fecal: ~ 70%
Sustrato de citocromo P450	No	Sí	Sí
Sustrato de P-gp	Sí	Sí	Sí

IIa y Xa de la coagulación, mientras que los AVK inhiben la vitamina K óxido reductasa (VKOR) inhibiendo la actividad de los factores II, VII, IX y X. Los nuevos anticoagulantes orales, en cambio, no dependen de ninguna otra molécula para realizar su acción (son inhibidores directos) y tienen como blanco un solo factor de la coagulación (el factor Xa o el IIa), al que pueden inhibir tanto en su forma libre como ya unidos al coágulo o al complejo protrombinasa (los inhibidores del factor Xa). Las principales características de los tres nuevos anticoagulantes orales se resumen en la tabla 1.

Dabigatrán

El etexilato de dabigatrán (Pradaxar, de Boehringer Ingelheim, ya disponible en México en tabletas de 75, 110 y 150 mg) es un inhibidor directo de la trombina. Es un profármaco con una biodisponibilidad oral del 7.2% en una tableta con un núcleo de ácido tartárico que optimiza su absorción. El profármaco es metabolizado por las esterasas microsomas hepáticas a dabigatrán, el cual inicia su efecto farmacológico en 1-1.5 h y tiene una vida media de 12 a 17 h. Sólo un 30% se une a proteínas, por lo que la hemodiálisis podría acelerar su depuración. Se elimina sin cambios vía renal casi en un 100%, por lo que los pacientes con depuración de creatinina (DCr) < 30 ml/min no deben usarlo. No se metaboliza en el hígado ni es sustrato del citocromo P450. Dabigatrán es sustrato de la glicoproteína P (P-gp, una bomba de eflujo), por lo que los inhibidores de la P-gp como amiodarona podrían incrementar su efecto. Dabigatrán no tiene

antídoto específico; el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden prolongarse con su uso, pero no son lo suficientemente sensibles para ser usados en la clínica como herramienta de monitoreo. El tiempo de trombina y el tiempo de ecarina son más sensibles al efecto de dabigatrán¹.

Rivaroxabán

Es un inhibidor directo y reversible del factor Xa (Xarelto®, de Bayer, ya disponible en México en tabletas de 10 mg y próximamente de 15 y 20 mg) con una gran biodisponibilidad oral (~ 90%). Su efecto inicia entre 30 y 180 min y su vida media es de 3 a 9 h. Se une a proteínas en un 95% y no es hemodializable. Un 50% del fármaco se elimina sin cambios; el resto sufre metabolismo hepático principalmente a través de las enzimas del citocromo P450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2J2). Se elimina vía renal en un 70%, por lo que pacientes con DCr < 30 ml/min no deben usarlo; el resto se elimina vía fecal. También es sustrato de la P-gp, por lo que los inhibidores del citocromo P450 o de la P-gp como ketoconazol o ritonavir aumentan los niveles en plasma, mientras que los inductores del citocromo P450 como rifampicina, carbamacepina o fenitoína los disminuyen. Rivaroxabán no tiene antídoto específico, sólo el índice internacional normalizado (INR) del TP se prolonga sensiblemente con rivaroxabán, aunque los niveles podrían ser mejor evaluados midiendo la actividad anti-Xa, pero esto no se ha estandarizado².

Apixabán

Pertenece a Bristol-Myers Squibb y Pfizer, y aún no está disponible en México. En Europa ya se comercializa con el nombre de Eliquis®, en tabletas de 2.5 mg. Es un inhibidor directo y reversible del factor Xa. Tiene una biodisponibilidad oral del 66%, su efecto tarda entre 30 y 120 min y su vida media es de 8 a 15 h. Se une extensamente a las proteínas plasmáticas, por lo que no es dializable. Sólo un 30% se metaboliza en el hígado a través de las enzimas del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) al principal metabolito inactivo, el O-dimetil-apixabán. Su vía de eliminación es fecal (70%) y sólo una tercera parte es eliminado vía renal; aun así, está contraindicado con una DCr < 30 ml/min. También es sustrato de la P-gp y no tiene antídoto específico. El TP y el TTPa se pueden prolongar durante su uso, pero no son herramientas útiles para el monitoreo de la actividad; sólo la determinación de la actividad anti-Xa parece ser sensible, pero no se ha estandarizado³.

Estudios clínicos

Tromboprofilaxis en cirugía ortopédica

Dabigatrán

Dabigatrán cuenta con cuatro estudios clínicos en cirugía ortopédica. Los estudios RE-NOVATE⁴ y RE-NOVATE II⁵ se realizaron en pacientes con artroplastia de cadera, comparando dabigatrán con enoxaparina 40 mg/día durante 28-35 días. En el estudio RE-NOVATE se probaron dos dosis de dabigatrán, 150 y 220 mg diarios, iniciados al 50% entre 1 y 4 h después de la cirugía. En el estudio RE-NOVATE II sólo se probó la dosis de 220 mg. Ambas dosis, en particular la de 220 mg/día, demostraron ser igual de efectivas y seguras en comparación con enoxaparina. Algo similar sucedió en el estudio RE-MODEL⁶, en el que las mismas dosis de enoxaparina y dabigatrán fueron comparadas, pero en pacientes con artroplastia de rodilla, con profilaxis durante 6-10 días. En base a estos resultados, desde 2008 dabigatrán está aprobado para tromboprofilaxis en cirugía ortopédica en Europa; la dosis de 220 mg es recomendada para la mayor parte de los pacientes, mientras que la de 150 mg se reserva para aquellos con alto riesgo de sangrado, pacientes > 75 años y DCr de 30 a 50 ml/min. En EE.UU. no se ha aprobado su uso para esta indicación, ya que en el estudio RE-MOBILIZE⁷, en pacientes con artroplastia de rodilla, dabigatrán en ambas dosis (iniciadas de 6 a 12 h después de la cirugía

al 50%) falló al compararse con enoxaparina 30 mg/12 h (esquema de profilaxis de EE.UU.).

Rivaroxabán

Los estudios en pacientes con cirugía ortopédica son los estudios RECORD, que compararon rivaroxabán 10 mg/día y enoxaparina. Los estudios RECORD 1, 2 y 3 se realizaron comparando rivaroxabán oral 10 mg/día iniciando 6-8 h después de la cirugía frente a enoxaparina 40 mg/día iniciando 12 h antes de la cirugía y reiniciado 6-8 h después de la misma⁸⁻¹⁰. El único estudio diferente fue RECORD 4, el cual comparó rivaroxabán oral 10 mg/día iniciando 6-8 h después de la cirugía con enoxaparina 30 mg/12 h iniciando 12-24 h después de la cirugía (esquema de profilaxis norteamericano)¹¹. RECORD 1 se realizó en pacientes bajo artroplastia total de cadera, usando tromboprofilaxis durante 35 días. RECORD 2 se realizó también en pacientes con artroplastia total de la cadera, comparando profilaxis durante 35 días con rivaroxabán contra profilaxis de 12 días con enoxaparina. RECORD 3 se realizó en pacientes con artroplastia total de rodilla usando tromboprofilaxis durante 12 días. RECORD 4 fue distinto, comparando 12 días de tromboprofilaxis con rivaroxabán contra 12 días de tromboprofilaxis con enoxaparina usando el tratamiento norteamericano en pacientes con artroplastia total de rodilla. En todos los estudios RECORD, rivaroxabán demostró ser más efectivo que enoxaparina para prevenir el tromboembolismo venoso (TEV), con reducciones relativas del riesgo del 70, 79, 49 y 31.4%, todas estadísticamente significativas y con la misma seguridad en cuanto a sangrados. Un metaanálisis reciente de los estudios de rivaroxabán en tromboprofilaxis para cirugía de reemplazo de cadera y de rodilla encontró que rivaroxabán disminuye en un 52% la incidencia de TEV/muerte en comparación con enoxaparina (riesgo relativo [RR]: 0.48; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.31-0.75), sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a sangrado¹². Con estos resultados, rivaroxabán está ya aprobado en Europa y EE.UU. para tromboprofilaxis en cirugía ortopédica de reemplazo articular; se recomiendan 10 mg/día iniciados entre 6 y 10 h después de la cirugía (cuando los catéteres de anestesia regional hayan sido retirados), con una duración de 12 días en cirugía de rodilla y 35 en cirugía de cadera¹³.

Apixabán

Los estudios ADVANCE-1¹⁴ y ADVANCE-2¹⁵ se realizaron en pacientes con artroplastia total de rodilla. En

ambos, los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos, uno con apixabán 2.5 mg/12 h vía oral iniciado 12-24 h después de la cirugía y otro, que utilizó trombotprofilaxis con enoxaparina. En el estudio ADVANCE-1 se usó la enoxaparina con el esquema de trombotprofilaxis norteamericano (30 mg/12 h iniciado 12-24 h después de la cirugía), mientras que en el estudio ADVANCE-2 se utilizó el esquema europeo (40 mg/día iniciando 12 h antes de la cirugía). En ambos estudios la trombotprofilaxis tuvo una duración de 10 a 14 días. El estudio ADVANCE-3¹⁶ se realizó en pacientes con artroplastia total de cadera que fueron aleatorizados a recibir la misma dosis de apixabán y enoxaparina con el esquema europeo durante 35 días. En las comparaciones con el esquema de trombotprofilaxis europeo, tanto en cirugía de cadera como de rodilla, apixabán resultó ser mejor que enoxaparina, con una seguridad similar (15.0% con apixabán vs 24.3% con enoxaparina; $p < 0.0001$, en el ADVANCE-2, y 1.4% con apixabán vs 3.9% con enoxaparina; $p < 0.001$ en el ADVANCE-3). Con estos resultados favorables, desde mayo de 2011 apixabán está aprobado en Europa a dosis de 2.5 mg dos veces al día, como trombotprofilaxis en artroplastia electiva de cadera o de rodilla. Se recomienda su uso durante 32-38 días en el primer caso y durante 10-14 días en el segundo¹⁷. En EE.UU. no se ha aprobado debido al fracaso de apixabán en demostrar superioridad en el estudio ADVANCE-1 (9% con apixabán y 8.8% con enoxaparina; RR: 1.02; IC 95%: 0.78-1.32).

Tratamiento del tromboembolismo venoso

Dabigatrán

El estudio RE-COVER¹⁸ puso a prueba a dabigatrán como tratamiento para TEV (trombosis venosa profunda [TVP] y tromboembolia pulmonar [TEP] o ambas). Se comparó a dosis de 150 mg/12 h contra warfarina (INR: 2-3) en tratamiento durante seis meses. Los pacientes recibieron durante los primeros cinco días después del diagnóstico de la trombosis un tratamiento inicial con heparina convencional, HBPM o fondaparinux, y después continuaron con dabigatrán o warfarina, según su aleatorización. Dabigatrán demostró ser tan efectivo y seguro como el tratamiento estándar con warfarina para tratar la TVP/TEP a dosis de 150 mg/12 h (incidencia de TEV recurrente y muerte del 2.4% con dabigatrán y del 2.1% con warfarina; RR: 1.10; IC 95%: 0.65-1.94; $p < 0.001$ para no inferioridad); la incidencia de eventos de sangrado mayor no tuvo diferencias estadísticamente significativas (1.6% con dabigatrán

vs 1.9% con warfarina; RR: 0.82; IC 95%: 0.45-1.48). La dispepsia fue el único evento adverso importante y significativo (3.1% con dabigatrán vs 0.7% con warfarina). Hasta el momento, dabigatrán no se ha aprobado para esta indicación, ya que se esperan resultados de estudios que se están llevando a cabo, como los estudios RE-MEDY y RE-SONATE.

Rivaroxabán

En el estudio EINSTEIN DVT¹⁹ se comparó el tratamiento con rivaroxabán con el tratamiento estándar (enoxaparina y warfarina) en pacientes con TVP. Se incluyeron 3,449 pacientes con TVP (sin TEP sintomática) en el cuadro agudo de la trombosis. Rivaroxabán se administró a 15 mg/12 h vía oral durante las primeras tres semanas, seguido de 20 mg/día durante 3, 6 o 12 meses, según se requiriera. El brazo de tratamiento estándar recibió enoxaparina 1 mg/kg/12 h durante al menos cinco días (promedio: ocho días), seguida de warfarina en dosis ajustada para lograr un INR de 2 a 3, esta última con una duración de 3, 6 o 12 meses, según se requiriera. La mayoría de los pacientes en ambos brazos recibió tratamiento durante seis meses (aproximadamente, el 62%) o un año (25%). El uso de aspirina o de clopidogrel se permitió cuando había una indicación que lo justificara. Rivaroxabán demostró ser igual de efectivo (TEV recurrente del 2.1% para rivaroxabán vs 3% para el tratamiento estándar; RR: 0.68; IC 95%: 0.44-1.04; una p significativa para no inferioridad, pero no significativa para superioridad) y seguro (sangrado mayor: 0.8% con rivaroxabán y 1.2% con tratamiento estándar; $p = 0.21$) que la combinación de enoxaparina y warfarina, con la ventaja de no requerir el tratamiento inicial con HBPM. Después, los pacientes que ya habían completado el tratamiento de 6 a 12 meses (con rivaroxabán o el tratamiento estándar) se incluyeron en el estudio EINSTEIN EXT²⁰ si persistían con factores de riesgo para trombosis. Fueron 1,197 pacientes con TVP o TEP, el 27% de los cuales habían sido tratados inicialmente con rivaroxabán. Los pacientes se aleatorizaron a recibir profilaxis extendida (de 6 a 12 meses) con rivaroxabán 20 mg al día en monodosis o placebo. El uso de aspirina o de clopidogrel se permitió si estaban indicados. Como era de esperar, rivaroxabán fue claramente superior al placebo, reduciendo en un 82% el riesgo de recaer en la trombosis (TEV recurrente del 1.3% vs 7.1%; $p < 0.001$), sin diferencias en el sangrado mayor. Estos estudios sugieren que rivaroxabán es una buena opción, al menos tan segura y efectiva como el tratamiento convencional de

HBPM más warfarina, en los pacientes con TVP/TEP, y también parece ser una buena opción para profilaxis secundaria a largo plazo. Aún no hay aprobación para tal fin, porque no se conoce todavía el desempeño en poblaciones especiales (cáncer, ancianos, obesos, trombofilia, etc.), y estudios como el EINSTEIN-PE (en TEP sin TVP) aún están llevándose a cabo²¹.

Apixabán

Los estudios de profilaxis secundaria de TVP y TEP (estudios AMPLIFY y AMPLIFY-EXT) se están llevando a cabo¹⁷.

Prevención de evento vascular cerebral isquémico en fibrilación auricular

Dabigatrán

El estudio RE-LY²² comparó dabigatrán y warfarina en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular y con al menos un factor de riesgo para evento vascular cerebral (EVC) embólico (como ictus o isquemia cerebral transitoria previos, fracción de expulsión ventricular izquierda [FEVI] < 40%, clase funcional clase II o mayor de la *New York Heart Association* [NYHA] y edad > 75 años o entre 65 y 74 años en pacientes diabéticos, hipertensos o con arteriopatía coronaria). En este estudio 18,113 pacientes (puntuación *heart failure, hypertension, age, diabetes, stroke* [CHADS₂] promedio de 2, con un 33% con CHADS₂ de 3 o más) se aleatorizaron a tres brazos: dabigatrán 110 mg/12 h, dabigatrán 150 mg/12 h o warfarina en dosis ajustadas para lograr un INR 2-3 (tiempo en rango terapéutico del 64%). El seguimiento del estudio fue de dos años. Se excluyeron pacientes con valvulopatía y DCr < 30 ml/min. La incidencia de EVC o embolismo sistémico fue significativamente más baja con dabigatrán 150 mg (1.11%) que con warfarina (1.69%), lo que indica que dabigatrán 150 mg es superior a warfarina ($p = 0.001$). La dosis de 110 mg tuvo una incidencia de EVC/embolismo sistémico del 1.53%, sin diferencia significativa con warfarina ($p = 0.001$ para no inferioridad). Hubo una incidencia más alta de sangrado mayor con warfarina (3.36%) que con dabigatrán a dosis de 110 mg/12 h (2.71%) con una $p = 0.003$. La dosis de 150 mg/12 h tuvo la misma incidencia de sangrado mayor (3.11%; p no significativa), aunque con más sangrado digestivo. La incidencia de EVC hemorrágico fue menor con cualquiera de las dos dosis de dabigatrán comparadas con warfarina (0.10 y 0.12 vs

0.38%; $p = 0.001$). El infarto agudo de miocardio (IAM) fue el único evento que se encontró más frecuentemente en los grupos tratados con dabigatrán (0.72 y 0.74%) que con warfarina (0.53%). El efecto adverso más común fue la dispepsia (hasta el 11.8%). Este estudio concluye que dabigatrán 150 mg dos veces al día es superior a warfarina para prevenir EVC/embolismo sistémico, con un riesgo menor de EVC hemorrágico y similares tasas de sangrado mayor, aunque con un mayor riesgo de IAM y sangrado digestivo. La dosis de 110 mg dos veces al día es equivalente en eficacia a warfarina, con menor tasa de sangrado mayor y EVC hemorrágico. En octubre de 2010, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó dabigatrán 150 mg dos veces al día para pacientes con FA y DCr > 30 ml/min. Una dosis más pequeña, de 75 mg dos veces al día (que no es la del estudio RE-LY), se aprobó para pacientes con DCr de 15 a 30 ml/min. En Canadá y Europa, ambas dosis (110 y 150 mg) han sido aprobadas. Se recomienda que dabigatrán se inicie entre tres y cinco días después del EVC isquémico menor o entre 10 y 14 días después de un EVC isquémico mayor o con transformación hemorrágica. Si el paciente está ya con warfarina, esta debe suspenderse, e iniciarse dabigatrán tan pronto como cuando el INR sea < 2 (comúnmente al tercer día de haber suspendido la warfarina). Por el contrario, si el paciente está con dabigatrán y requiere cambiar a warfarina (por ejemplo, por insuficiencia renal crónica [IRC] terminal), esta última deberá iniciarse 24-48 h antes de la última dosis de dabigatrán. Para iniciar dabigatrán después de estar usando HBPM, hay que dar la primer dosis de dabigatrán 1-2 h antes del momento en que tocaría la siguiente dosis de HBPM. Para pacientes que están con dabigatrán y requieren empezar un anticoagulante parenteral, se recomienda esperar entre 12 y 24 h después de la última dosis de dabigatrán. En el caso de procedimientos invasivos, dabigatrán debe ser suspendido uno o dos días antes (con DCr > 50 ml/min) o de tres a cinco días para pacientes con DCr < 50 ml/min^{23,24}.

Rivaroxabán

El estudio ROCKET-AF²⁵ se realizó en 14,000 pacientes con FA no valvular con historia de EVC embólico o ataques isquémicos transitorios (TIA), o bien con dos de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardíaca (IC) (o FEVI < 35%), hipertensión arterial, edad mayor de 75 años o diabetes *mellitus* (DM). Los pacientes se aleatorizaron a dos grupos de tratamiento,

uno con rivaroxabán a dosis de 20 mg/día (en caso de DCr de entre 30 y 49 ml/min, la dosis se ajustó a 15 mg/día) y otro con warfarina (INR: 2-3). La mediana de seguimiento fue de 23 meses. Un 35% de los pacientes en ambos grupos utilizó aspirina de forma concomitante. La edad media de los pacientes fue de 73 años, el 21% de los pacientes requirió la dosis ajustada para DCr menor a 50 ml/min. La puntuación de CHADS₂ promedio de los pacientes de ambos grupos fue de 3.4. De acuerdo con esta puntuación, la mayoría de los pacientes del estudio tenían FA de alto riesgo (55% con un EVC previo en ambos grupos). El punto final para evaluar la efectividad fue la incidencia de EVC embólico y embolismos sistémicos fuera del sistema nervioso central (SNC). El punto final de seguridad fue la incidencia de sangrados. En cuanto a resultados, en el análisis por intención a tratar, la incidencia de EVC embólico/embolismo sistémico en el grupo de rivaroxabán fue del 2.1% mientras que en el grupo de warfarina fue del 2.4%, con RR: 0.88; IC 50%: 0.75-1.0, que no es significativo en el análisis de superioridad ($p = 0.12$) y sólo resulta significativo para no inferioridad de rivaroxabán ($p = 0.001$). Los pacientes con warfarina estuvieron en el rango de INR terapéutico el 55% del tiempo. En cuanto a seguridad, la incidencia de sangrado mayor y los sangrados no mayores pero clínicamente significativos no tuvieron diferencia estadísticamente significativa (20% en ambos, $p = 0.44$). La incidencia de sangrados graves (fatales, intracraneales o críticos) fue menor con rivaroxabán y estadísticamente significativa (0.49 vs 0.74%; $p = 0.02$ en sangrado intracraneal). El estudio concluye que rivaroxabán tiene la misma eficacia y seguridad que el tratamiento con warfarina en pacientes con FA de alto riesgo. En el mes de noviembre 2011, la FDA aprobó rivaroxabán como tromboprofilaxis en pacientes con FA no valvular. La dosis aprobada fue de 20 mg/día en pacientes con DCr > 50 ml/min y de 15 mg/día para aquellos con DCr de 15 a 50 ml/min. Para pasar a un paciente de warfarina a rivaroxabán, debe suspenderse la warfarina e iniciar rivaroxabán cuando el INR sea < 2. Suspender rivaroxabán en pacientes con FA puede incrementar el riesgo de sufrir un embolismo, por lo que para pasar de rivaroxabán a warfarina debe suspenderse rivaroxabán y al día siguiente se inicia warfarina junto con una HBPM, suspendiendo esta última cuando el INR esté en el rango terapéutico. Para pasar de HBPM a rivaroxabán debe suspenderse la HBPM y dar rivaroxabán 2 h antes del horario en que hubiera correspondido la siguiente dosis de HBPM.

Apixabán

El estudio AVERROES²⁶ evaluó el desempeño de apixabán en comparación con aspirina en pacientes con FA no valvular que por algún motivo no fueron candidatos a warfarina o que ya hubieran fallado a AVK. Los pacientes se aleatorizaron a apixabán 5 mg/12 h (2.5 mg/12 h en > 80 años de edad, < 60 kg o con creatinina sérica > 1.5 mg/dl) o a aspirina (81-324 mg/día). Se incluyeron pacientes ≥ 50 años con FA no candidatos a warfarina, con alguna de las siguientes características: EVC previo, TIA previo, edad ≥ 75 años, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (NYHA clase ≥ 2 o FEVI $\leq 35\%$) o enfermedad arterial periférica. Se excluyó a pacientes que requirieran anticoagulación con warfarina por otros motivos y a pacientes con DCr < 25 ml/min o con creatinina sérica > 2.5 mg/dl. Fueron 2,808 pacientes con apixabán y 2,791 con warfarina, con edad media de 70 años y una puntuación CHADS₂ de 2. Las principales razones de los pacientes con apixabán para no usar warfarina fueron: imposibilidad para medir el INR de forma adecuada y frecuente, que el médico los considerara no candidatos a warfarina por tener puntuación CHADS₂ de 1, que el paciente rehusara los AVK o razones múltiples. El estudio concluye que en pacientes con FA no valvular, en quienes la anticoagulación con antagonistas orales de la vitamina K no pueda realizarse, apixabán es más efectivo que la aspirina para reducir la incidencia de EVC embólico/embolismos sistémicos (1.6 vs 3.7%; $p = 0.001$), sin diferencias en el riesgo de sangrado. El estudio ARISTOTLE²⁷, por su parte, comparó apixabán a dosis de 5 mg dos veces al día con warfarina (INR: 2-3) en pacientes con FA que tuvieran al menos un factor de riesgo para embolismo (como edad > 75 años, EVC, TIA o embolismo sistémico previos, ICC o FEVI < 40%, DM o HAS). Se excluyeron los pacientes con EVC muy reciente (última semana), con FA valvular, con aspirina a dosis > 165 mg/día o con la combinación de aspirina y clopidogrel y pacientes con falla renal (DCr < 25 ml/min o Cr > 2.5 mg/dl). La dosis de apixabán se ajustó a la mitad si los pacientes tenían dos o más de las siguientes características: > 80 años, < 60 kg o Cr > 1.5 mg/dl, lo que ocurrió en un 4.7%. El CHADS₂ promedio fue de 2.1. El tiempo en rango terapéutico fue del 66%. La mediana de seguimiento fue de 1.8 años y la incidencia de EVC isquémico/hemorrágico y embolismo sistémico fue del 1.27% con apixabán y del 1.6% con warfarina (RR: 0.79; IC 95%: 0.66-0.95), con $p = 0.01$ para superioridad. El sangrado mayor ocurrió en un 2.13% con apixabán y un 3.09%

con warfarina (RR: 0.69; IC 95%: 0.60-0.80; $p < 0.001$ a favor de apixabán). El sangrado digestivo fue igual en ambos grupos (0.76 vs 0.86%; $p = 0.37$), no así el sangrado intracraneal, que fue menor con apixabán (0.33 vs 0.80%; $p < 0.001$). La muerte por cualquier causa fue menor con apixabán (3.52%) que con warfarina (3.94%), con $p = 0.047$. La incidencia de IAM no fue distinta entre ambos grupos (0.53 vs 0.61%; $p = 0.37$). Apixabán es más efectivo y seguro que warfarina para pacientes con FA de alto riesgo y también es una buena alternativa (más eficaz e igual de segura) a la aspirina en pacientes que no pueden usar AVK. Apixabán aún no tiene aprobación para esta indicación, pero ya se encuentra en evaluación por parte de las autoridades regulatorias de EE.UU. y Europa. Se está llevando a cabo un estudio ARISTOTLE-J, con pacientes japoneses²⁸.

Tratamiento del síndrome isquémico coronario agudo

Los tres anticoagulantes se están probando para pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA); sin embargo, los resultados hasta ahora no son buenos. El estudio con dabigatrán se denomina RE-DEEM²⁹ y es un estudio en fase II con 1,861 pacientes que una media de 7.5 días después de un SICA (con o sin elevación del segmento ST) fueron aleatorizados a recibir placebo o dabigatrán a dosis de 50, 75, 110 y 150 mg diarios (además del tratamiento antiplaquetario estándar). Los resultados mostraron que dabigatrán, incluso a las dosis más altas, no añade beneficio y aumenta hasta cuatro veces más el riesgo de sangrar comparado con placebo. Con rivaroxabán, actualmente se lleva a cabo un estudio en fase III denominado ATLAS; en los estudios en fase II se demostró una disminución del riesgo de muerte cardiovascular, pero a costa de un incremento en el riesgo de sangrado, así que habrá que esperar los resultados del estudio en fase III³⁰. Con apixabán, el estudio APPRAISE³¹ tuvo que ser suspendido de forma prematura, ya que se demostró que la adición de apixabán (5 mg/12 h) al tratamiento antiagregante estándar en pacientes con SICA de alto riesgo incrementa el riesgo de sangrado (2.4 vs 0.9%; $p = 0.001$) sin lograr una reducción en los eventos de isquemia recurrente (13.2 vs 14%, sin diferencia estadísticamente significativa).

Otras indicaciones

Estos nuevos anticoagulantes aún no han sido probados en pacientes con válvulas mecánicas del corazón.

Recientemente, en modelos *in vitro* y en uno animal, dabigatrán demostró ser efectivo^{32,33}. Rivaroxabán, en estudios *in vitro*, también ha mostrado datos que sugieren que puede ser útil a dosis altas³⁴. En tanto no se demuestre la utilidad y seguridad de estos nuevos fármacos en este escenario, no deberán usarse en la práctica clínica.

Otras áreas de investigación con los nuevos anticoagulantes son la tromboprolifaxis en pacientes críticamente enfermos (estudio MAGELLAN con rivaroxabán), la tromboprolifaxis en pacientes hospitalizados (estudio ADOPT con apixabán) y la trombosis en cáncer (estudio CV185-027 de apixabán). De estos estudios, sólo el ADOPT³⁵ ha sido recientemente publicado; se trata de un estudio en pacientes hospitalizados con padecimientos médicos con alto riesgo de TEV (como la falla cardíaca o la falla respiratoria) que fueron aleatorizados entre apixabán 2.5 mg/12 h durante 30 días o enoxaparina 40 mg/día durante 6-14 días. No hubo diferencias en la incidencia de TEV (2.7% con apixabán y 3% con enoxaparina; $p = 0.44$) y apixabán se asoció a un aumento en el sangrado mayor (0.47 vs 0.19%; $p = 0.04$). En este grupo de pacientes médicamente enfermos, apixabán no fue superior a enoxaparina.

Reversión del efecto anticoagulante

Actualmente ninguno de estos tres nuevos anticoagulantes tiene antídoto. Ahora se está desarrollando un anticuerpo monoclonal para revertir a dabigatrán. Ante un sangrado que pone en peligro la vida, lo más importante es suspender inmediatamente el anticoagulante y hacer hemostasia con métodos mecánicos y medidas locales cuando sea posible. Siendo estos anticoagulantes inhibidores directos de los factores IIa y Xa, su efecto no se revierte con plasma (no «corrige» por tratarse de inhibidores), por lo que, fuera de los paquetes globulares para corregir la anemia, la transfusión de plasma o el crioprecipitado no son útiles. El complejo protrombínico activado o el factor VIIa recombinante se han sugerido como antídotos, pero no hay estudios clínicos al respecto. En el caso de dabigatrán, la hemodiálisis puede ser útil^{36,37}.

Conclusiones

Es inevitable hacer comparaciones entre los tres nuevos anticoagulantes orales a medida que se dan a conocer los estudios para una misma indicación, pero se debe actuar con cautela al hacerlo, ya que no podrá afirmarse con seguridad que uno u otro son mejores hasta que no exista un estudio clínico que los compare en condiciones de igualdad. Por ejemplo, en los últimos

meses, al darse a conocer los estudios en FA no valular, se han cuestionado los resultados de rivaroxabán, que en el estudio ROCKET-AF demostró únicamente no inferioridad cuando dabigatrán (150 mg dos veces al día) en el estudio RE-LY y apixabán en el ARISTOTLE habían demostrado superioridad. Sin embargo, los diseños de los estudios son distintos (doble ciego con etiqueta oculta para warfarina en el estudio ROCKET-AF y con etiqueta abierta en los otros dos), la población estudiada es claramente distinta (los pacientes en el estudio ROCKET-AF tienen un riesgo más alto, con CHADS₂ de > 3), el tiempo en rango terapéutico con warfarina para el estudio ROCKET-AF fue menor que en los otros dos estudios y hasta las dosis son diferentes (rivaroxabán utilizó monodosis diaria, a diferencia de dabigatrán y apixabán, con dosis dos veces al día). Por lo tanto, las comparaciones entre estudios no son posibles, y por ahora habrá que evaluar cada fármaco de forma individual.

Aunque estos nuevos anticoagulantes representan una buena alternativa al uso de AVK, no debemos olvidar que la warfarina tiene ya años de experiencia y una efectividad comprobada para múltiples indicaciones.

Es importante aguardar los resultados de los distintos estudios clínicos y la aprobación de las agencias regulatorias correspondientes antes de usar estos nuevos fármacos en indicaciones para las cuales aún no hay experiencia, como su uso en niños, en trombofilias primarias como el síndrome antifosfolipídico (SAF), en válvulas protésicas del corazón, etc.

Bibliografía

- 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(3):292-303.
- Mueck W, Becka M, Kubitzka D, Voith B, Zuehlsdorf M. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct factor xa inhibitor--in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(6):335-44.
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(1):74-81.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370(9591):949-56.
- Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):721-9.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2178-85.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty.* 2009;24(1):1-9.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765-75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9632):31-9.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2776-86.
- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9676):1673-80.
- Kwong LM. Therapeutic potential of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism following hip and knee replacement surgery: a review of clinical trial data. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:461-6.
- Aalbers J. FDA approves rivaroxaban for prevention of deep-vein thrombosis in surgery. *Cardiovasc J Afr.* 2011;22(4):218.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009;361(6):594-604.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2010;375(9717):807-15.
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487-98.
- Watson J, Whiteside G, Perry C. Apixaban: first global approval. *Drugs.* 2011;71(15):2079-89.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
- Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(7):841-4.
- Rosenberg DJ, Ansell J. Oral rivaroxaban for acute DVT, or long term for VTE, is as effective as enoxaparin followed by a vitamin K antagonist for preventing recurrence, with no increase in bleeding complications. *Evid Based Med.* 2011;16(5):139-40.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
- Ingelmo C, Wazni O. Review of the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial: warfarin versus dabigatran. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13(5):357-60.
- Wartak SA, Bartholomew JR. Dabigatran: Will it change clinical practice? *Cleve Clin J Med.* 2011;78(10):657-64.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
- Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. -The ARISTOTLE-J study. *Circ J.* 2011;75(8):1852-9.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011 ;32(22):2781-9.
- Alexander D, Jeremias A. Rivaroxaban in the contemporary treatment of acute coronary syndromes. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011;20(6):849-57.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365(8):699-708.
- Maegdefessel L, Linde T, Krapiec F, et al. In vitro comparison of dabigatran, unfractionated heparin, and low-molecular-weight heparin in preventing thrombus formation on mechanical heart valves. *Thromb Res.* 2010;126(3):e196-200.
- McKellar SH, Abel S, Camp CL, Suri RM, Erath MH, Schaff HV. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(6):1410-6.
- Kaeberich A, Reindl I, Raaz U, et al. Comparison of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, low-dose and high-dose rivaroxaban in preventing thrombus formation on mechanical heart valves: results of an in vitro study. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;32(4):417-25.
- Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2167-77.
- Battinelli EM. Reversal of new oral anticoagulants. *Circulation.* 2011;124(14):1508-10.
- Spahn DR, Korte W. Novel Oral Anticoagulants: New Challenges for Anesthesiologists in Bleeding Patients. *Anesthesiology.* 2011. [Epub ahead of print]