

APIXABÁN

Martínez Camacho M. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Valle de Toledo
García Marco D. Servicio de Farmacia del Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo

Apixabán es un inhibidor directo del factor Xa que se administra por vía oral. Junto a dabigatrán y rivaroxabán pertenece a un nuevo grupo de anticoagulantes orales comercializados recientemente. No existen estudios que comparen los nuevos anticoagulantes entre sí, y a su vez, existen diferencias metodológicas notables entre los estudios que los comparan con antagonistas de la vitamina K. Por seguridad, se recomienda un estrecho seguimiento de los pacientes ya que las complicaciones propias de estos medicamentos se pueden ver agravadas al no disponer de antídoto específico.

INDICACIONES

- Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla¹.
- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad ≥ 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardiaca sintomática (\geq Clase 2 escala NYHA)¹.

POSOLOGÍA

- **Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:** La dosis recomendada es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral, dosis inicial entre 12-24 horas después de la intervención quirúrgica. La duración en cirugía de cadera es de 32-38 días y de 10-14 días en cirugía de rodilla¹.
- **Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV:** La dosis recomendada es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral. Reducción de dosis: 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l)¹.
- Insuficiencia renal: No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en diálisis, entre 15-29 ml/min la dosis es de 2,5 mg/12 h en FANV¹.
- Insuficiencia hepática: Contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado. No recomendado en insuficiencia hepática grave¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Apixabán es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa, inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina, por tanto previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos¹.

Apixabán se absorbe rápidamente. Puede tomarse con o sin alimentos. Se une un 87% a proteínas plasmáticas, se excreta un 27% por vía renal, con una semivida de aproximadamente 12 horas¹.

EFICACIA CLÍNICA

- **En la profilaxis de la TEV.**
 - ADVANCE-2²: Profilaxis de TEV en pacientes sometidos a cirugía de rodilla, estudio randomizado, doble ciego, 1.528 pacientes con apixabán 2,5 mg/12 h frente a 1.529 en tratamiento con enoxaparina 40 mg subcutánea. El resultado primario trombosis venosa profunda (TVP) más tromboembolismo pulmonar (TEP) más muerte, fue del 15% de los 976 pacientes con apixabán frente al 24% de los 997 pacientes con enoxaparina; reducción del riesgo absoluto (RAR) del 9,3% $p < 0,0001$, NNT: 10. La hemorragia mayor o no mayor pero clínicamente relevante ocurrió en el 4% con apixabán y el 5% con enoxaparina ($p = 0,09$).
 - ADVANCE-3³: Estudio doble ciego, 5.407 pacientes sometidos a reemplazo total de cadera recibieron apixabán 2,5 mg por vía oral dos

veces al día o 40 mg de enoxaparina subcutánea cada 24 h. El resultado primario (TVP, TEP, muerte) se encontró en el 1,4% de pacientes con apixabán y en el 3,9% con enoxaparina, RAR: 2,5 $p < 0,001$, NNT: 40. Apixabán frente a enoxaparina, se asoció con menores tasas de tromboembolismo venoso, sin aumento del sangrado.

- **En el tratamiento de la TEV (indicación no aprobada).**

- AMPLIFY⁴: Estudio randomizado, doble ciego, comparó apixabán (10 mg dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día durante 6 meses) con la terapia convencional (enoxaparina subcutánea, seguida de warfarina) en 5.395 pacientes con TEV. El resultado de eficacia primaria (TEV sintomático recurrente o muerte) se produjo en el 2,3% de los pacientes con apixabán, vs el 2,7% en el grupo de terapia convencional, RAR: 0,4% IC (0,4-1,3). Apixabán no fue inferior a la terapia convencional y se asoció con un número significativamente menor de sangrado NNT: 90.

- AMPLIFY-EXT⁵: multicéntrico, doble ciego, 2.486 pacientes con TEV asignados aleatoriamente a 2,5 mg ó 5 mg c/12 h de apixabán o placebo, durante 1 año. Todos los participantes habían completado, previamente, un periodo de 6-12 meses de tratamiento anticoagulante: los episodios de TEV o muerte por cualquier causa fueron más frecuentes ($p < 0,001$) en el grupo placebo (11,6%) que en el de ambos tratamientos, con 2,5 mg (3,8%) y 5 mg (4,2%) de apixabán. Apixabán 2,5 mg vs placebo NNT=12, y 5 mg vs placebo NNT=13. No se observó aumento del riesgo de sangrado mayor, pero el sangrado no mayor fue algo superior en el grupo de apixabán 5 mg.

- **En prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV.**

- ARISTOTLE⁶: Estudio randomizado, doble ciego en 18.201 pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo adicional para accidente cerebrovascular. Compara apixabán (5 mg dos veces al día) con warfarina. De 212 pacientes con apixabán presentaron ictus (hemorrágico o isquémico) o embolia sistémica el 1,27% de los pacientes de forma anual, en comparación con 265 pacientes en el grupo de warfarina (1,60% anual), $p < 0,01$. NNT anual = 303. Sin embargo, en los 5.471 pacientes menores de 65 años no hubo diferencias. Tanto la hemorragia mayor (apixabán 2,13% anual vs a warfarina 3,09% anual) como la hemorragia intracranial (0,33/año vs 0,80 $p < 0,001$) fueron menores con apixabán.

- AVERROES⁷: Estudio doble ciego, aleatorio, 5.599 pacientes con fibrilación auricular con riesgo de accidente cerebrovascular e intolerantes a la terapia con antagonista de la vitamina K, recibieron apixabán (5 mg dos veces al día) o aspirina (81-324 mg/día), con un seguimiento medio de 1,1 años. La incidencia de ictus o embolia sistémica fue menor con apixabán (1,6%/año) vs aspirina (3,7%/año) HR: 0,45 IC: 0,32-0,62; $p < 0,001$.

SEGURIDAD

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda un estrecho seguimiento clínico del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación¹. Se recomienda evaluar el cumplimiento terapéutico.

Las reacciones adversas frecuentes fueron epistaxis, contusión, hematuria, hematomas, hemorragia ocular y hemorragia gastrointestinal.

Contraindicaciones: en lesión o patología con un riesgo significativo de sangrado mayor, hipersensibilidad al principio activo y tratamiento concomitante con otro anticoagulante¹.

Interacciones: Los inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (ritonavir) pueden duplicar la exposición a apixabán. Los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) pueden causar una reducción del 50% en la exposición a apixabán¹.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los nuevos anticoagulantes orales tienen un menor riesgo de sangrado intracraneal en comparación con warfarina o acenocumarol⁸. Además no requieren controles periódicos del INR y presentan menor riesgo de interacciones, si bien la ausencia de control del INR podría hacer disminuir la adherencia al tratamiento.

- Con respecto al resto de su grupo, aunque los estudios no son comparables, en FANV frente a warfarina: apixabán 5 mg/12 h es el único que disminuyó tanto el ictus/embolia sistémica, como la mortalidad, como la hemorragia mayor; dabigatrán 150 mg/12 h disminuyó el ictus/embolia sistémica sin ninguna diferencia en el sangrado mayor, dabigatrán 110 mg/12 h tuvo una eficacia similar a warfarina con disminución del sangrado mayor; y rivaroxabán 20 mg/24 h no fue inferior en ictus/embolia sistémica ni en hemorragia mayor a warfarina⁹.

Parece que se incrementa el riesgo de sangrado intestinal: la OR para edoxabán fue de 0,31, para apixabán 1,23, para dabigatrán 1,58, y para rivaroxabán 1,48¹⁰.

- Los nuevos anticoagulantes orales pueden presentar un mayor beneficio que los AVK en las siguientes situaciones¹¹:

• Pacientes con hipersensibilidad conocida o contraindicación específica al uso de acenocumarol o de warfarina.

• Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) si los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.

• Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC.

• Pacientes en tratamiento con AVK que sufran episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.

• Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.

• Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

CONCLUSIONES

1. Con las evidencias disponibles en la actualidad, los nuevos anticoagulantes orales parecen ser al menos tan eficaces como la warfarina y/o heparina de bajo peso molecular.
2. Puede ser de utilidad en pacientes concretos.
3. No tiene antídoto específico, y la hemorragia gastrointestinal es mayor que con AVK. Hay que estar alerta con las hemorragias digestivas.
4. El riesgo de sangrado se ve aumentado por una disminución de la función renal y bajo peso, dos características propias de los ancianos.
5. Su elevado coste, desconocimiento de su seguridad a largo plazo, así como los inconvenientes que se citan en los puntos anteriores, limitan su aplicación generalizada en las indicaciones aprobadas.

Presentaciones: Eliquis® 2,5 mg y 5 mg 60 comprimidos (90,86 €).

Grupo terapéutico: B01AX. Otros antitrombóticos.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado de inspección. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Acenocumarol 2 mg + 13 monitorizaciones + TAOCAM	53,15 €
Apixabán 2,5-5 mg/12 h.	1.105 €
Rivaroxabán 15-20 mg/24 h.	1.105 €
Dabigatrán 110-150 mg/12 h.	1.105 €

Fuente: Digitalis noviembre 2013, Genesis¹², Osakidetza¹³ SESCAM. TAOCAM: Programa informático para la descentralización de la Terapia Anticoagulante Oral en Castilla-La Mancha. No se ha calculado costes de personal sanitario en ninguno de los tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Visitada el 27/08/2013.
2. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375: 807-15.
3. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D et al. Apixaban versus enoxaparin form thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487-98. (ADVANCE-3).
4. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Galle As et al. Oral Apixaban for the treatment of acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013. Publicado en Julio en NEJM.org DOI: 10.1056/NEJMoal1302507. (AMPLIFY).
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708. (AMPLIFY-EXT).
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV, Lopez RD, Hylek EM et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92 (ARISTOTLE).
7. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J med* 2011; 364: 806-17. (AVERROES).
8. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB and Eisenberg MJ. Meta-analysis and safety of new oral anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110: 453-460.
9. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes. ESC Working group on thrombosis- task force on anticoagulants in heart disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 1413-25.
10. Holster L, Valkhoff VE, Kuipers EJ and Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta.analysis. *Gastroenterol* 2013; 145: 105-112.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V3/06062013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>. Visitada 21/09/13.
12. Anticoagulantes orales (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe para el grupo GÉNESIS de la SEFH. Fecha 14/06/2012. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GENESIS_SEFH/Anticoagulantes_orales_FA_2012.doc. Visitada 10/11/12.
13. Resumen ejecutivo del análisis de impacto presupuestario de dabigatrán etexilato. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm07/es/contenidos/informacion/farmacoeconomia/es_farma/adjuntos/Ficha_Resumen_Ejecutivo_Dabigatran_Etexilato.pdf.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: TO-603-2012