

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Farmacia



Trabajo Fin de Grado:

**PERSPECTIVA DE LOS NUEVOS
ANTICOAGULANTES ORALES
(NACOS)**

Autor: Silvia Martínez Rivera

DNI: 78586666-J

Tutor: M^a Lucía Moya Platero

Madrid, Junio de 2015

ÍNDICE

Páginas

Resumen.....	1
Revisión bibliográfica.	
1. Introducción.	
1.1 Generalidades.....	2
1.2 Farmacocinética y farmacodinamia.....	3
1.3 Protocolos de actuación, escalas e inicio de tratamiento.....	4
2. Objetivos.....	6
3. Metodología.....	7
4. Análisis.	
4.1 Indicaciones.....	8
4.2 Beneficios y desventajas.....	12
4.3 Coste-efectividad.....	16
5. Discusión y Conclusión.....	19
6. Anexos.....	21
7. Bibliografía.....	23

Resumen

Las expectativas generadas por los nuevos anticoagulantes orales en cuanto a eficacia, seguridad y facilidad de administración, abre una nueva etapa en el tratamiento antitrombótico. La adecuada elección entre un anticoagulante tradicional o uno nuevo, plantea numerosos interrogantes a los clínicos, al no existir unanimidad de opiniones entre expertos a nivel mundial. Todavía se deben depurar algunos inconvenientes para que su uso constituya una práctica segura.

El propósito de esta revisión bibliográfica es documentar la diferencia de criterios en cuanto a su indicación, los beneficios que reportan al paciente y las barreras que dificultan su plena utilización. A partir de los datos obtenidos en los estudios realizados, se puede afirmar que en estos momentos, existen notables diferencias metodológicas, que junto con la ausencia de estudios comparativos entre estos nuevos fármacos, hace difícil la comparación directa entre ellos para valorar y juzgar la eficacia y seguridad de los mismos.

Palabras clave: Nuevos anticoagulantes orales, Dabigatrán, Rivaroxaban, Apixaban, coste-efectividad, enfermedad tromboembólica.

Abstract

The expectations generated by the new oral anticoagulants in efficacy, safety and ease of administration, opens a new stage in the antithrombotic treatment. The right choice between a traditional anticoagulant or a new one, raises numerous questions clinicians, as there unanimity of views among experts worldwide. Should still debug some drawbacks to its use constitutes a safe practice.

The purpose of this review is to document the disagreement in terms of indication, the benefits derived from the patient and barriers that hinder their full utilization. From the data obtained in the studies, we can say that there are significant methodological differences, together with the absence of studies comparing these new drugs makes it difficult to directly compare between them to assess and judge the effectiveness right now, and safety thereof.

Keywords: Anticoagulants. Dabigatrán. Rivaroxaban. Apixaban, Cost-effectiveness, thromboembolic disease.

1.- Introducción

1.1.- Generalidades

La anticoagulación oral tuvo su origen en 1941, cuando Karl Paul Link logró aislar una molécula derivada de una planta dulce llamada “hierba del bisonte”, que provocaba sangrado en el ganado que la comía. Este compuesto recibió el nombre de Warfarin¹ y actuaba inhibiendo la activación de la vitamina K. A partir de su utilización inicial en profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa, las indicaciones se extendieron a la profilaxis en válvulas protésicas cardíacas, fibrilación auricular y prevención secundaria del infarto de miocardio.

Los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK), presentan una serie de limitaciones: acción lenta, respuesta impredecible, necesidad de tratamiento puente, intervalo terapéutico limitado, monitorización rutinaria de la coagulación, ajuste frecuente de dosis, interacciones con otros fármacos, con la ingesta dietética de la vitamina K o alcohol, con enfermedades intercurrentes y otros factores. Por otro lado, el mecanismo de reducir proteínas vitamina K dependientes, condiciona como efectos adversos colaterales la necrosis cutánea y la osteoporosis².

A pesar de que se dispone de un método de laboratorio (T° de Quick; INR) de unidades de control de tratamiento anticoagulante y de la posibilidad de autocontrol y manejo por los propios pacientes, en la práctica habitual, se siguen detectando problemas que originan ingresos hospitalarios y complicaciones hemorrágicas.

El número de pacientes anticoagulados es muy elevado, se calcula que en España 13,2/1000 habitantes reciben tratamiento con AVK³, y se lleva a cabo con dicumarínicos o agentes AVK como Acenocumarol (aproximadamente el 90% de los pacientes) o Warfarina, a dosis ajustadas para mantener el INR objetivo. Los pacientes con rango de anticoagulación bajo, presentan riesgo de trombosis, mientras que con niveles superiores al normal, la probabilidad de presentar sangrado patológico puede llegar a más del 30% al año (INR mayor de 5)⁴.

En los últimos años, se ha desarrollado una nueva familia de anticoagulantes sintéticos activos por vía oral, con farmacocinética y farmacodinamia más predecible, mayor rango terapéutico y dosis fija que no requiere monitorización. La llegada de los nuevos anticoagulantes orales (NACOS) ha despertado una gran expectativa entre médicos y pacientes, así como también

algunas incertidumbres, sobre todo teniendo en cuenta la situación económica actual, que preocupa a la administración sanitaria.

Entre los NACOS existen dos grupos: los inhibidores directos de la trombina y los inhibidores directos del factor Xa. Entre los primeros estaba el Ximelagatrán, aprobado en 2003, que mostró superioridad frente a Warfarina en prevención de tromboembolismo en cirugía ortopédica, así como también en prevención de accidente cerebrovascular en fibrilación auricular. Sin embargo, la presencia de hepatotoxicidad condicionó su utilización, lo que supuso la retirada del mercado en 2006. El otro inhibidor de la trombina es el Etxilato de Dabigatrán. Como inhibidores directos del factor Xa existe el Rivaroxaban, Apixaban, Edoxabán, Betrixabán, Otamixabán, Erixabán, LY517717 y el YM150 ⁵. De estos últimos, la mayor parte están en diversas fases de investigación, por lo que en este trabajo me centraré en las características de Dabigatrán, Ribaroxaban y Apixaban.

1.2.- Farmacocinética y farmacodinamia

Las heparinas y los AVK son inhibidores directos de la coagulación y pueden actuar sobre múltiples blancos; las heparinas actúan a través de la antitrombina, inhibiendo los factores 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 NACOS, 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 protombinasa (los inhibidores del factor Xa).

Figura 1. Cascada coagulación

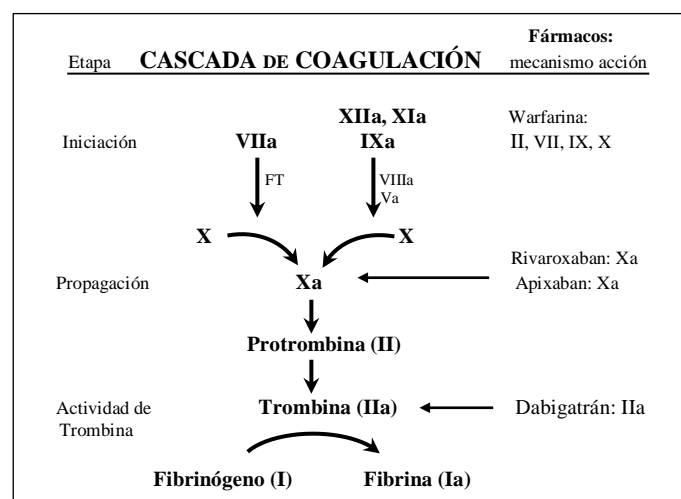


Tabla 1. Comparativa de características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

	DABIGATRÁN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Profármaco	Si (dab. etexilato)	No	No
Mec. acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa
Pico acción	1'25 – 3 h	2 – 4 h	3'3 – 5 h
Vida media	12 – 17 h	3 – 9 h	3'3 – 5 h
Biodisponibilidad	7'2 %	90 %	50 %
Unión a proteínas	30 %	95 %	87 %
Metabolismo	Conjugación	Oxidación	Oxidación
Dializable	Si	No	No
Antídoto	No	No	No
Eliminación	Renal: 95 % Fecal: 5 %	Renal: 70 % Fecal: 30%	Renal: 30 % Fecal: 70 %

1.3.- Protocolos de actuación, escalas e inicio de tratamiento.

La mayoría de las guías actuales sobre el tratamiento anticoagulante (NICE, ESC, AHA, etc) coinciden en establecer los NACOS tras las evidencias de los estudios realizados en una recomendación I-IIa B, es decir, con un beneficio superior o muy superior al riesgo y con datos procedentes de un ensayo clínico o de varios estudios no aleatorizados⁶.

Todos los NACOS se han estudiado de manera sistemática y secuencial en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, en reemplazo total de cadera y rodilla, posteriormente en fibrilación auricular no valvular, después en enfermedad tromboembólica venosa establecida (TVP y tromboembolia pulmonar), en prevención secundaria de enfermedad trombo venosa y actualmente, todos se encuentran en fase III de estudio de enfermedad coronaria⁷.

La hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, edad, así como la cardiopatía isquémica, incrementan el riesgo de ICTUS en la fibrilación auricular no valvular, siendo este efecto claramente aditivo si coinciden varios valores⁸. Tomando como referente la combinación de estos factores de riesgo, se han elaborado escalas de estratificación de riesgo. La más conocida y utilizada hasta ahora, ha sido la escala CHADS2. La puntuación de “cero” es considerada como de bajo riesgo embólico, un punto otorga un riesgo intermedio y 2 o más, riesgo alto embólico⁹.

Esta escala se ha visto sustituida en la gran mayoría de las guías de práctica clínica¹⁰ por la más completa y actual escala CHAD2 DS2-VASC, que incorpora factores de riesgo mayores, no incluidos en CHADS2. Para evaluar el riesgo hemorrágico se dispone de la tabla de riesgo HAS-BLED. Una puntuación ≥ 3 indica riesgo alto.

Tabla 2. Escalas de riesgo embólico.

Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc	Puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Hipertensión	1
Edad > 75 años	2
Diabetes <i>mellitus</i>	1
Ictus/AIT previo/tromboembolismo	2
Enfermedad vascular	1
Edad de 65-74 años	1
Sexo femenino	1
Escala CHADS ₂	Puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Hipertensión	1
Edad > 75 años	1
Diabetes <i>mellitus</i>	1
Ictus/AIT previo/tromboembolismo	2

Tabla 3. Escala de riesgo hemorrágico

Escala HAS-BLED		
Letra	Característica clínica	Puntuación
H	Hipertensión (TAS > 160 mmHg)	1
A	Alteración de la función renal/hepática (1 punto cada una)	1 ó 2
S	Stroke (Ictus o AIT previo)	1
B	Bleeding (sangrado)	1
L	Lábil INR	1
E	Edad > 65 años	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada una)	1 ó 2
		Máximo: 9

Los pacientes a los que se practica una artroplastia total de cadera o de rodilla, se encuentran en una situación de alto riesgo tromboembólico, capaz de comprometer el resultado esperado. El aumento de la cirugía ortopédica en edades avanzadas en las que tiempo atrás era imposible pensar, hace que la enfermedad tromboembólica venosa sea cada vez más frecuente y se generen más riesgos, al tiempo que se avanza en el conocimiento de la enfermedad y sobre todo en su profilaxis y tratamiento. Por ello, las guías emitidas por las diferentes sociedades médicas, recomiendan la aplicación sistemática de una profilaxis¹¹.

La imposibilidad de tomar la primera dosis en el tiempo recomendado tras la cirugía, aparición de complicaciones hemorrágicas, necesidad de reintervenciones urgentes o interferencia con algunas técnicas anestésicas, además de no disponer de un antídoto

específico que pueda revertir rápidamente su efecto, puede crear incertidumbre en ciertos escenarios clínicos¹².

En la práctica clínica diaria, las características de los pacientes difieren de la de los sujetos seleccionados para los ensayos clínicos. Factores claves a tener en cuenta a la hora de elegir el NACO más idóneo son:

- ✓ Edad: la frecuente asociación de patologías, hace que en pacientes mayores tengamos que utilizarlos con precaución.
- ✓ Función renal: el factor de riesgo para las hemorragias más importante que se asocia a la edad, es la insuficiencia renal. Las recomendaciones de la EMA lo contraindican en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. Durante el tratamiento debe evaluarse la función renal en situaciones clínicas que hagan sospechar su posible deterioro¹³.
- ✓ Adherencia y persistencia en el tratamiento. Su vida media corta, hace prever que con la omisión de una a dos dosis, el paciente vuelva a tener el mismo riesgo trombótico que tenía antes de iniciar la anticoagulación.
- ✓ Imposibilidad de medir el efecto en situaciones especiales como en pacientes con bajo peso u obesidad mórbida, insuficiencia hepática, ya que la dosis fija, puede no resultar terapéutica.
- ✓ Carencia de antídoto específico en caso de sobredosificación con sangrado.
- ✓ Relación coste beneficio adecuada.

2.- Objetivos:

- 1.-.Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con NACOS.
- 2.- Identificar los beneficios y desventajas para el paciente.
- 3.- Valorar coste efectividad.

3.- Metodología

Se realiza una búsqueda sistemática partiendo de la pregunta “¿Pueden los nuevos anticoagulantes orales ser el anticoagulante ideal?”.

En primer lugar realizo una búsqueda de palabras claves que se ajusten a la pregunta formulada en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y, tras traducir la cuestión al inglés, realizo la misma búsqueda en Medical Subject Headings (MeSH).

Los descriptores obtenidos son: nuevos anticoagulantes orales, calidad de vida, coste efectividad, ventajas y desventajas, new oral anticoagulants, Dabigatrán, Rivaroxaban, Apixaban, quality of life, cost-effectiveness, advantages y desventajas. Con los descriptores obtenidos, se realiza una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos: Ciuden, Cuidatge, Medline, Scielo, Cochrane, Ovid, Cinahl, Lilacs, Ibecs y Google Académico.

En principio la búsqueda se restringe a los años comprendidos entre 2000 y la actualidad (2015) y posteriormente realizo una acotación, recopilando bibliografía desde el año 2010 hasta la actualidad, para intentar conseguir estudios lo más actualizados posibles.

Los artículos incluidos deben cumplir los siguientes requisitos:

- 1- Estar redactados en inglés o español.
- 2- Estudios realizados sin limitaciones geográficas.
- 3- Deben tener acceso a texto completo.

Se excluyen los estudios que:

- 1.- No detallan metodología en la realización del estudio.
- 2- Trabajos teóricos y opiniones personales.

Según los criterios de inclusión, se identificaron los títulos de los artículos y los resúmenes de los mismos. Una vez seleccionados los artículos definitivos, se procedió a su análisis completo.

En principio se recopilaron 70 publicaciones, de las cuales se desecharon 42 por no cumplir los requisitos establecidos, con lo que el objeto de la revisión bibliográfica se reduce a 28 estudios.

4.- Análisis.

4.1.- Indicaciones

La aparición de estos nuevos anticoagulantes orales ha supuesto un avance farmacológico y terapéutico, sin embargo se han desarrollado ciertas controversias que hacen que no exista unanimidad de opiniones entre diferentes países de la Unión Europea y EEUU, así como sociedades científicas, lo que conlleva a variaciones de autorización en función del fármaco y país. Por suerte, en Europa las conclusiones cada vez están más homogenizadas (14).

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular:

La FA no valvular es la arritmia cardiaca crónica más frecuente, cuya prevalencia incrementa con la edad, afectando al 8,5% de la población española mayor de 60 años (15) y multiplicando por cinco los riesgos de padecer un ictus o embolia sistémica (15,16). Los NACOS han sido evaluados en cuatro ensayos clínicos en fase III, cuyos resultados más relevantes se detallan en la Tabla 6 (ANEXOS).

Todos los estudios revisados coinciden en la necesidad de valorar el riesgo tromboembólico en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. Dicho riesgo será establecido mediante la escala CHADS2 y aquellos individuos con riesgo intermedio-bajo ($CHADS_2 < 2$) deberán usar la escala CHADS-VASC. Así mismo, también mencionan la necesidad de determinar el riesgo hemorrágico mediante la escala HAS-BLED.

$$CHADS-VASC \begin{cases} = 0 & \Rightarrow \text{Iniciar/mantener (AAS)} \\ = 1 & \Rightarrow \text{Tratamiento anticoagulante + Antiagregantes} \\ \geq 2 & \Rightarrow \text{Tratamiento anticoagulante} \end{cases}$$

La mayoría de casos con HAS-BLED alto se benefician del tratamiento profiláctico de ictus debido a que los eventos isquémicos tienen mayor probabilidad de ser mortales, frente a los eventos hemorrágicos (17).

Con el objetivo de regular la utilización de estos nuevos fármacos en el ámbito sanitario español, la AEMPS (15) elaboró unos “Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular”, donde describe una serie de situaciones en las cuales estos nuevos

anticoagulantes pueden presentar un mayor beneficio en comparación con los AVK. Las situaciones son las siguientes:

- ✓ Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de Acenocumarol o de Warfarina.
- ✓ Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
- ✓ Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC.
- ✓ Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.
- ✓ Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control de INR.

Ninguno de los estudios de estos tres anticoagulantes orales, incluyó en sus ensayos clínicos a mujeres embarazadas, lactantes o niños, así como pacientes con HTA grave y enfermedades hepáticas o renales graves. Dichas exclusiones suponen un desconocimiento de los posibles efectos sobre estos pacientes, por lo que su indicación está contraindicada.

A pesar de que el diseño y los criterios de exclusión e inclusión de los ensayos clínicos fueran similares, existen diferencias metodológicas relevantes entre los mismos, a lo que se suma la ausencia de estudios comparativos entre estos nuevos fármacos (14,15). Todo ello, hace difícil realizar comparaciones directas entre estos fármacos para juzgar las diferencias en cuanto a eficacia.

🚦 Artroplastia total de cadera y rodilla para la prevención primaria del tromboembolismo venoso:

Los pacientes a los que se practica una artroplastia total de cadera o rodilla presentan un alto riesgo tromboembólico, que puede comprometer el resultado beneficioso de la cirugía. Por ello, las guías emitidas por las diferentes sociedades médicas recomiendan la aplicación sistemática de una profilaxis. Estos nuevos fármacos fueron evaluados en esta indicación mediante los ensayos clínicos en fase III descritos en la Tabla 7 (ANEXOS).

En el período perioperatorio uno de los aspectos más relevantes y controvertidos es el manejo de los fármacos que alteran la hemostasia. Los pacientes tratados de forma prolongada con

algún NACO, requerirán un manejo específico durante este período o bien cuando se les vaya a realizar alguna intervención invasiva (18).

La falta de experiencia actual en el manejo a largo plazo de los NACOS, solo permite establecer una serie de recomendaciones, sin alto nivel de evidencia, para el mejor manejo de esta situación. Dichas propuestas están basadas en el perfil farmacocinético de estos fármacos, tomando como referencia su vida media y aplicando 2 vidas medias como intervalo de seguridad (19), a excepción de que se realice una técnica neuroaxial, donde la recomendación se extenderá a 3 vidas medias (18), es decir, que transcurrido este tiempo, el nivel plasmático del fármaco habrá descendido hasta el 10% (en pacientes menores de 65 años y con función renal conservada).

Según el estudio Llau V et al (18), en el manejo perioperatorio de pacientes tratados crónicamente con anticoagulantes orales directos y riesgo hemorrágico bajo o moderado, cuya función renal sea adecuada ($ClCr \geq 50$ ml/min), se recomienda la supresión del fármaco 48h antes de la cirugía. Existe cierta duda de si realmente se alcanza el nivel hemostático de seguridad. Cuando el riesgo hemorrágico es elevado, se recurre a la suspensión del fármaco 5 días antes de la intervención quirúrgica y la aplicación de la “terapia puente” con una HBPM, la cual se administrará durante los 4 días previos a la cirugía, con la última dosis 24h antes de la misma (18).

Sin embargo, las fichas técnicas de estos fármacos apoyan un tiempo de suspensión inferior. Un ejemplo, es la posibilidad que contempla la ficha técnica de Dabigatrán (13) de una ventana de solo 24h en pacientes con función renal conservada, que se sometan a una cirugía de riesgo hemorrágico moderado, y de 2 a 4 días en aquellos con riesgo hemorrágico elevado. La ficha técnica de Rivaroxaban (20) apoya la suspensión del fármaco por lo menos 24h antes de una intervención quirúrgica o procedimiento invasivo. En caso de tratarse de una anestesia neuroaxial, se recomendaría los intervalos de seguridad establecidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Intervalos mínimos de seguridad recomendados para la realización de una anestesia neuraxial en pacientes que reciben anticoagulantes orales de acción directa.

Fármaco	Intervalo de seguridad F-ANX	Intervalo de seguridad ANX-F	Intervalo de seguridad F-RC	Intervalo de seguridad RC-F
Apixaban	36h	6h	24h	6h
Rivaroxaban	27h	6h	18h	6h
Dabigatrán	48h	4h	No recomendado*	4h

ANX-F: intervalo de seguridad entre la realización de una anestesia neuraxial y la administración de un fármaco;
F-RC: intervalo de seguridad entre la administración de un fármaco como tromboprofilaxis y la retirada de un catéter epidural; **RC-F:** intervalo de seguridad entre la retirada de un catéter epidural y la siguiente administración de un fármaco en régimen de tromboprofilaxis.

*No se recomienda el mantenimiento postoperatorio de un catéter epidural en los pacientes que reciban Dabigatrán como tromboprofilaxis.

La reintroducción postoperatoria de la dosis diaria habitual del NACO podría ser a las 24h en caso de riesgo hemorrágico controlado, y a las 48h cuando el riesgo sea comprometido. En la práctica habitual se suele utilizar la terapia puente con HBPM, administrando la primera dosis a las 24h del final de la cirugía y reintroduciendo al tercer o cuarto día, el NACO 24h después de la última dosis de heparina (18).

En las Fichas Técnicas (13,20,21) de los NACOS recomiendan mantener el tratamiento 10-14 días en caso de reemplazo de rodilla y 35 días en reemplazo de cadera. Aunque en algunas guías aconsejan mantener el tratamiento 35 días en ambas cirugías. (14)

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y recurrencias en pacientes adultos:

La enfermedad tromboembólica es una entidad que comprende las trombosis venosas profundas de miembros inferiores y superiores y el embolismo pulmonar, su complicación potencialmente mortal. Constituye la principal causa de morbimortalidad prevenible en pacientes hospitalizados y es la segunda causa de muerte en aquellos con cáncer (12).

Los ensayos clínicos llevados a cabo en el tratamiento del TEV se detallan en la Tabla 8 (ANEXOS). En su valoración para la prevención de recurrencias en adultos, los NACOS fueron enfrentados a placebo en los estudios RE-COVER EXT, EINSTEIN EXT y AMPLIFY-EXT. Los tres NACOS demostraron ser superiores.

Estos resultados positivos llevaron a la aprobación de estos tres NACOS en la Unión Europea, para el tratamiento de la TVP y EP, y prevención de las recurrencias de TVP y EP en pacientes adultos, aunque Dabigatrán está pendiente de precio y reembolso por parte de la AEMPS (14). Dabigatrán también fue aprobado en EEUU para esta indicación, por la Agencia Americana del Medicamento (FDA).

Síndrome Coronario Agudo (SCA)

En el SCA la necesidad de doble antiagregación aumenta el riesgo hemorrágico, lo que plantea más dudas en el balance riesgo/beneficio. En el estudio de fase II denominado RE-DEEM (22), se evalúa la efectividad de Dabigatrán frente a un placebo. Los resultados obtenidos mostraron que Dabigatrán, incluso a las dosis más altas, no añade beneficio y demostró un aumento en episodios hemorrágicos dependiente de dosis. En el estudio APRAISE (23), Apixaban tuvo que ser suspendido de forma prematura, ya que se demostró que su adición al tratamiento antiagregante estándar (Aspirina y Clopidogrel) en pacientes con SCA de alto riesgo incrementa el riesgo de sangrado sin lograr una reducción en los eventos de isquemia recurrente. Sin embargo, en el estudio de fase III con Rivaroxaban, denominado ATLAS ACS2-TMI51 (24), se redujo el riesgo combinado de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio e ictus pero existió un aumento del riesgo de hemorragias mayores y de hemorragias intracraneal aunque no de hemorragia fatal.

En mayo de 2013, Rivaroxaban fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la prevención de eventos aterotrombóticos tras un síndrome coronario agudo. La dosis aprobada fue 2,5 mg dos veces al día en combinación con la terapia antiplaquetaria estándar. Sin embargo, la FDA estadounidense rechazó dicha indicación.

Los pacientes con válvulas mecánicas o estenosis mitral clínicamente significativas han sido excluidos de los tres ensayos clínicos pivotaes de estos NACOS (14). En el presente estos pacientes deben seguir con AVK.

4.2.- Identificar beneficios y desventajas para el paciente.

Cuando hablamos de beneficios y ventajas para el paciente desde el punto de vista de la calidad de vida, lo podemos definir como el resultado percibido por el paciente al recibir un tratamiento eficaz que solucione su problema de salud.

La aparición en el mercado farmacéutico de nuevos productos anticoagulantes, como alternativa a los AVK tradicionales, plantean múltiples preguntas relacionadas con el manejo de estos fármacos y la idoneidad según el tipo de paciente.

La llegada de los NACOS ha sido recibida con entusiasmo por la comunidad médica, ansiosa de avances en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica, que no conocía novedades terapéuticas desde la introducción de la Warfarina y el Acenocumarol, que tienen

sus inconvenientes pero una eficacia clínica indiscutible (25). Pero frente a los mensajes e intereses de la industria farmacéutica que transmite la necesidad de recetar siempre lo más novedoso, hay que tener en cuenta la necesidad de valorar los posibles efectos adversos y priorizar la seguridad. Se impone la prudencia y valorar los beneficios y riesgos a más largo plazo.

Los ensayos clínicos disponibles muestran que los NACOS son al menos tan efectivos y seguros como los cumarínicos, lo que va a permitir dadas sus ventajas farmacológicas, incrementar la tasa de reducción de eventos trombóticos y ampliar el número de pacientes tratados (26).

Las ventajas que aportan los NACOS son:

- 1.- Vida media corta, lo que permite el manejo adecuado del paciente ante cirugías programadas o exploraciones invasivas, sin tener que recurrir a la cobertura temporal con heparinas de bajo peso molecular.
- 2.- Menores interacciones farmacológicas que las que presenta la Warfarina. Aunque si consideramos que el efecto anticoagulante no es monitorizable, no se sabe la trascendencia real. Si son conocidas las interacciones con Amiodarona, Verapamilo, Carbamacepina, Fenitoina, Ketoconazol, Ciclosporina, Tacrólimus, Rifampicina, Ritonavir y hierba de san Juan (27). Todavía existen lagunas sobre el empleo de plantas, infusiones o hierbas que se consumen habitualmente, por lo que las interacciones siguen sin estar documentadas.

Por lo tanto, pacientes polimedicados con fármacos que interaccionan con AVK, los que de forma habitual consumen alcohol y son incapaces de dejarlo o aquellos que no siguen las indicaciones dietéticas, se verían beneficiados con el cambio (28).

- 3.- Efecto anticoagulante predecible, que evita la monitorización exhaustiva, y el no precisar ajuste de dosis en ancianos, salvo si presentan insuficiencia renal, puede ser una ventaja. Pero este punto es discutible, ya que puede ser de ayuda para confirmar la adherencia al tratamiento, detectar sobredosis e interacciones, e incluso tranquilizar al paciente sobre la eficacia de su tratamiento.

El aumento exponencial de los estudios que evalúan la calidad de vida relacionada con la salud como un resultado importante en los pacientes anticoagulados ha demostrado que el

seguimiento de estos pacientes, conduce a una mayor estabilidad de la anticoagulación, menor incidencia de sangrado y menos eventos isquémicos (29).

Por otro lado, los estudios cualitativos han confirmado que el monitoreo frecuente, las visitas obligadas a la clínica, la ansiedad relacionada con el efecto adverso, la autonomía del paciente, restricciones dietéticas y el impacto de la medicación anticoagulante sobre las actividades físicas, tienen un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud (30).

Evitar las visitas médicas periódicas parece ser de particular interés para los pacientes más jóvenes, especialmente para las personas empleadas (31). En el medio rural por la dificultad de acceso de control de INR convencional, la lejanía al hospital y la escasez de recursos, supondría un gran beneficio. El seguimiento debería ser más frecuente en pacientes de edad o con función renal y/o hepática afectadas. No existe una idea clara de quién debe realizar ese seguimiento, pero en todos los estudios revisados, preocupa la idea de la desaparición de las unidades de anticoagulación tradicionales.

Los inconvenientes que se detectan son:

- 1.- No se dispone de un antídoto específico para ninguno de los tres fármacos, lo que plantea problemas ante situaciones que ponen en riesgo la vida, como hemorragias graves o necesidad de una cirugía o un procedimiento invasivo urgente. En caso de sobredosis se podría usar carbón activado (con un máximo de 2h tras la administración del fármaco) o hemodiálisis en la toma de Dabigatrán. Ante hemorragias graves, el plasma no revierte el efecto de los NACOS, por lo que se podría considerar la administración de factor VII activado recombinante o concentrados de complejo protombínico. En el caso de Dabigatrán, se investiga un antídoto con anticuerpos monoclonales (9,32).
- 2.- Al no haber prueba definida de laboratorio para valorar el efecto anticoagulante, no se pueden establecer los niveles de rango terapéutico.
- 3.- La administración de dos dosis diarias en el caso de Dabigatrán y Apixaban, favorece el olvido de la toma por parte del paciente. La omisión de más de una dosis puede poner al paciente en riesgo protombótico (27). Rivaroxaban requiere de una dosis al día, pero existe preocupación, debido a que su vida media puede generar protección insuficiente entre las tomas.

4.- La inestabilidad del fármaco una vez abierto el envase. Cuando se considera la edad avanzada, el cumplimiento y la calidad de vida, hay que recordar que no todos los NACOS son adecuados para pastilleros o envases dosificadores de unidosis. En el caso de Dabigatrán debe permanecer en el envase original hasta que se toma para protegerlo de la humedad. La biodisponibilidad puede disminuir si el medicamento permanece abierto durante días en el pastillero (33).

Por lo tanto, la manipulación incorrecta, puede conducir a un mayor riesgo de sangrado o eventos trombóticos, especialmente en pacientes de edad avanzada, que representan una cohorte particularmente difícil.

5.- Costes adicionales al Sistema Sanitario, dato que se valorará en el siguiente objetivo.

6.- La intolerancia gástrica con abandono de la medicación. En el caso de Dabigatrán la dispepsia es un evento relativamente común (11%), tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica, y puede reducirse con la ingesta de abundante agua y alimentos. El uso concomitante con los inhibidores de la bomba de protones, reduce la biodisponibilidad cerca de un 20%, no es clínicamente significativo, y por tanto, no es necesario ajustar dosis (34)

Para la dosis de Rivaroxaban 10 mg. La absorción oral es casi completa y la biodisponibilidad oral alta (80-100%) con independencia de las condiciones de ayuno-alimento. Para el comprimido de 20 mg. en condiciones de ayuno y por el grado reducido de absorción, se determinó una biodisponibilidad oral del 66%, por lo que los comprimidos de 15 y 20 mg., deben tomarse con alimento (36). No se puede aplastar o masticar ya que eso aumenta la biodisponibilidad por encima de los niveles terapéuticos. Se recomienda evitar el empleo a través de sonda nasogástrica por la posibilidad de reducir la biodisponibilidad.

Es poco probable que un único fármaco reemplace a los AVK en todas las indicaciones, y como habrá diversas opciones, será necesario un proceso de selección específico ajustado por paciente.

En algunas comunidades (hasta 7 en el momento actual), no se permite al médico de familia la prescripción directa de estos fármacos, a diferencia de los especialistas de ámbito hospitalario, que quizás no conocen a fondo la historia, condiciones y entorno del paciente. Si pueden prescribir en cambio AVK y heparinas (35).

En el futuro, las preferencias del paciente y las características farmacológicas serán relevantes para optimizar el tratamiento. La decisión de la adecuada elección, se debe tomar desde el contexto y circunstancias del paciente, edad, sexo, nivel socioeconómico, de sus preferencias, de su red social y de su familia, e incluso del momento actual de crisis de recursos (29).

Los cambios que se prevén a corto y medio plazo en el campo de la anticoagulación obligan a una reestructuración de las unidades de anticoagulación, que deberán mejorar la salud y calidad de vida de los pacientes (12).

El reciente énfasis en la prestación de atención centrada en el paciente y la inclusión de las preferencias de los pacientes en las recomendaciones basadas en la evidencia, debe permitir la introducción de estrategias para mejorar la toma de decisión informada en la práctica clínica (36).

4.3.- Coste-efectividad.

Los estudios revisados se centran únicamente en los costes-efectividad de los NACOS en la prevención de ACV en pacientes con FANV y en la prevención de TEV en pacientes sometidos a ATC/ATR, pues son las dos indicaciones con más resultados en la práctica real, requisito indispensable para elaborar este tipo de estudios. Ambas complicaciones presentan una elevada morbilidad/mortalidad e impacto socioeconómico.

Los análisis coste-efectividad (ACE) utilizan medidas multidimensionales para determinar los resultados de las intervenciones médicas. El principal indicador de salud es el QALYs (quality-adjusted life-year) que señala los años de vida ajustados por calidad y el ICER (razón incremental de costo efectividad) que determina el coste por cada unidad adicional de beneficio obtenido, estimando el buen uso de los recursos. Los investigadores comparan su ICER con un umbral de coste por QALY ganado.

✚ Prevención de ACV en pacientes con FA:

Las valoraciones económicas realizadas bajo una perspectiva del sistema nacional de salud, en distintos países como UK (37), Canadá (38), Holanda (39), Argentina (40) y España (41,42), consideran estos tres nuevos anticoagulantes orales coste-efectivos en comparación con Warfarina y con el patrón de prescripción de la práctica clínica habitual (60% AVK; 30% AAS; 10% no tratados) para la prevención de ACV en pacientes con FA. Los datos concluyeron que Dabigatrán era el dominante de estos tres fármacos, pues su coste total era el

más bajo y aporta un mayor QALY en estos pacientes, es decir su ICER era el más bajo. Se realizó análisis de sensibilidad que demostraron la robustez de los resultados. En todos los estudios queda reflejado que han utilizado un modelo Markov, que modela enfermedades crónicas o situaciones en las que la intervención o la enfermedad se pueden repetir en el tiempo (40).

El análisis de variabilidad llevado a cabo en el estudio Coyle D et al, establece que los resultados de rentabilidad son sensibles a varios factores. Teniendo en cuenta el umbral de coste por QALY ganado, en pacientes menores de 60 años de edad, Dabigatrán sería el fármaco óptimo, sin embargo en individuos mayores de 80 años el más indicado es Apixaban. Con valores de CHADS2 < 2 o > 2 con un ataque leve previo, el tratamiento óptimo es Dabigatrán, mientras que con valores ≥ 2 sin un ataque previo sería Apixaban. Si el TTR (tiempo en rango terapéutico) es $< 66\%$, Dabigatrán sería óptimo y con un TTR $\geq 66\%$ sería Apixaban. La elección entre Apixaban/Dabigatrán puede ser en base al precio de Apixaban o en base al impacto de mayor o menor sangrado con Dabigatrán.

La rentabilidad de los NACOS es en gran parte dependiente del ajuste y calidad de las instalaciones de cuidados locales anticoagulantes. En Holanda, la presencia de clínicas especializadas en anticoagulación incrementa el ICER (39).

Prevención de TEV en la artroplastia total de cadera (ATC) o rodilla (ATR):

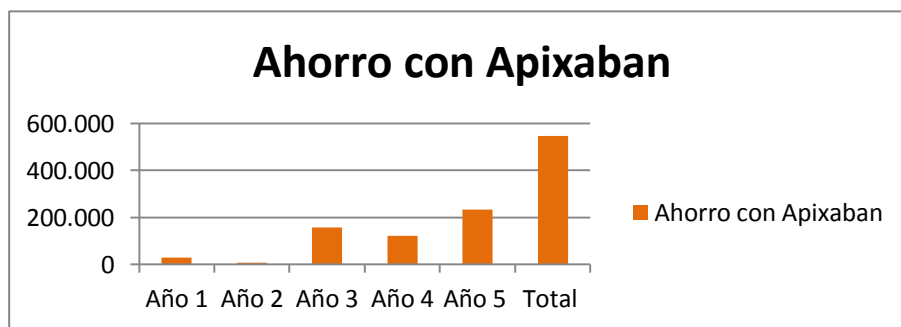
Los estudios económicos llevados a cabo a nivel nacional para la prevención de TEV en la artroplastia total de cadera (ATC) o rodilla (ATR), consideraron los costes de los diferentes fármacos (Apixaban, Dabigatrán, Rivaroxaban y Enoxaparina) y las posibles complicaciones del TEV a corto plazo (90 días) y a largo plazo (5 años), los resultados se detallan en la Tabla 9 (ANEXO). La eficacia de la prevención se estimó mediante un metaanálisis. Los resultados mostraron la dominancia de Apixaban respecto al resto, pues a corto plazo consiguió el mayor QALY de todos y menos costes por pacientes, tanto en ATC como ATR (43,44). En el periodo de 5 años, Apixaban fue el más barato y efectivo, consiguiendo un ahorro para el SNS español de 547,422 €. En el caso de considerar sin costes la administración ambulatoria de las heparinas, el ahorro quinquenal sería 270,068 € (43). Por tanto, la introducción de Apixaban conseguiría un descenso de los episodios TEV y sin generar aumento en el presupuesto del SNS.

Dabigatrán y Rivaroxaban fueron considerado coste-efectivo respecto a Enoxaparina, pero sin resultados tan buenos como con Apixaban.

Tabla 5. Resultados del análisis del impacto presupuestario para el SNS de la introducción de Apixaban para la prevención del TEV. Ahorro y distribución por tipo de recurso en un periodo de 5 años.

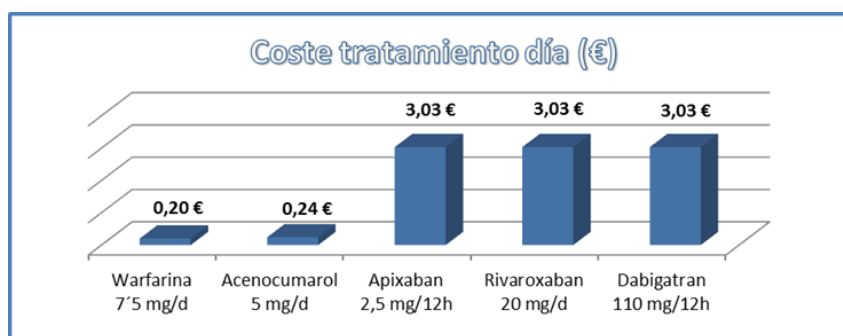
Recurso	Ahorro con Apixaban (€ de 2010)	%
Fármacos	186.412	34,10
TEV	188.091	34,40
Sangreos	172.919	31,60
Total	547.422	100

Figura 2. Resultados del análisis de impacto presupuestario para el SNS de la introducción de Apixaban para la prevención del TEV



El ahorro de costes generado por los nuevos anticoagulantes orales se debe a tres motivos fundamentales, la no necesidad de monitorización del nivel de INR, que supone un ahorro directo para el SNS, el descenso de eventos clínicos como el ACV y la reducción de efectos adversos ligados a la anticoagulación, en particular la menor incidencia de hemorragia intracraneal. Todo ello, contrarresta el alto coste farmacológico y permite que esta nueva terapia se considere coste-efectiva.

Figura 3. Comparación coste tratamiento en un día de anticoagulantes tradicionales y los nuevos.



5.- Discusión y Conclusión.

La llegada de los NACOS ha generado una gran controversia al comparar las ventajas e inconvenientes respecto a los AVK. La duda se presenta ante situaciones como edad avanzada, insuficiencia renal, obesidad, adherencia al tratamiento, pluripatologías y polimedicación. Es evidente que no existe unanimidad de criterios entre agencias sanitarias a nivel mundial, sociedades científicas o incluso entre comunidades autónomas, lo que supone la existencia de variaciones de autorización en función del fármaco y país. Actualmente en Europa estos 3 NACOS están aprobados en fibrilación auricular no valvular (FANV), artroplastia total de cadera (ATC) y rodilla (ATR) y prevención de tromboembolismo venoso (TVP/EP) y recurrencias. En la prevención de eventos aterotrombóticos tras un síndrome coronario agudo (SCA), solo está aceptado Rivaroxaban. En EE.UU en cambio, tan solo están indicados en FANV, en ATC/ATR solo está autorizado Rivaroxaban y en la prevención TVP/EP Dabigatrán. Las indicaciones terapéuticas de estos NACOS, fueron aprobadas al comprobar mediante ensayos clínicos, la no inferioridad o incluso superioridad frente a los dicumarínicos en las diferentes indicaciones, y con una mayor seguridad de su uso, destacando la menor tasa de hemorragia intracraneal.

Como se observa, Europa es el pionero en la incorporación de estos nuevos anticoagulantes, apoyando el avance farmacológico y terapéutico que supone la aparición de estos fármacos. Sin embargo, muchos aspectos del uso clínico de los NACOS no son bien conocidos por los profesionales sanitarios, lo que perjudica su prescripción y utilización. En esta limitación, las unidades de anticoagulación y los comités de trombosis desempeñan un papel fundamental, así como los sistemas de educación al paciente y a los sanitarios responsables.

Entre los diferentes estudios llevados a cabo en la eficacia y seguridad de los NACOS, existen notables diferencias metodológicas, que junto con la ausencia de estudios comparativos entre estos nuevos fármacos, dificulta la realización de comparaciones directas entre ellos, para valorar y juzgar la eficacia y seguridad de los mismos.

La aparición y ventajas que suponen estos NACOS, no implica el cambio terapéutico de todos los pacientes anticoagulados. Aquellos individuos que estén estables, bien controlados y satisfechos con el tratamiento con Warfarina, no es necesario el cambio a los NACOS. La recomendación general, es que los anticoagulantes convencionales sigan siendo el tratamiento de primera elección y que los NACOS se utilicen en determinados grupos de pacientes que

puedan beneficiarse de sus características. La incertidumbre se plantea ante la carencia de antídoto específico y la falta de pruebas validadas de laboratorio ante situaciones de emergencia como sobredosis, hemorragia aguda e insuficiencia renal crónica. Por otro lado, no hay datos suficientes sobre posibles interacciones en el caso de pacientes polimedrados y quedan por realizar investigaciones acerca de posibles interacciones con plantas, infusiones o hierbas que se consumen en la vida cotidiana, que podrían condicionar la dieta del paciente. Para pacientes de edad avanzada, cabe pensar que la manipulación incorrecta, la omisión de más de una dosis y las posibles interacciones, puedan determinar que la eficacia sea desconocida hasta que aparezca un efecto adverso.

Este cambio de modelo asistencial y pauta de tratamiento obliga a desarrollar un **programa de adherencia y seguimiento** que optimice los resultados clínicos que se esperan de los nuevos tratamientos y prevengan las posibles complicaciones al trasladar los resultados de los ensayos clínicos a la práctica real.

Las evaluaciones económicas enriquecen el proceso de toma de decisiones en diferentes niveles sanitarios y deberían ser parte de toda evaluación para la incorporación de nuevas tecnologías. Pues estas evaluaciones económicas tratan de determinar que tratamientos producen mejores resultados para la salud según los recursos invertidos, una vez identificados, medidos y comparados los costes, riesgos y beneficios de los tratamientos. La menor tasa de eventos adversos que se producen en el tratamiento con lo NACOS, en particular la reducción de hemorragia intracraneal, y la ausencia de los costes asociados a la monitorización de los pacientes, parece compensar el alto coste farmacológico.

La reducción de los gastos sanitarios que aporta la incorporación de estos fármacos, no solo supone un ahorro en el presupuesto del SNS, sino también una mayor calidad de vida a los pacientes y un ahorro en los costes directos no sanitarios, los cuidados formales e informales de los supervivientes de un ACV. Por ello, los NACOS son considerados coste-efectivos.

Todavía estamos lejos de conseguir el anticoagulante ideal que tenga un amplio rango de indicaciones, antídoto específico, eliminación por otra vía que no sea la renal, que sea seguro para poblaciones especiales (embarazo, edad avanzada, infancia, obesidad mórbida), no necesidad de monitorización, carencia de reacciones adversas e interacciones y coste asumible.

6.- Anexos

Tabla 6. Comparación de los ensayos clínicos de fase III en la prevención de las embolias de origen cardiaco en fibrilación auricular.

Estudios	Fármaco	comparador	población	Hemorragia mayor	Hemorragia intracraneal	Conclusiones	Aprobados por
RE-LY (n=18.113)	Dabigatrán 150mg/12h	Warfarina (INR 2-3)	FA con al menos 1 factor de riesgo de ictus	3,11 frente a 3,36%/año (p=0,31)	0,30 frente a 0,74%/año (p<0,001)	Superior a warfarina con menos sangrado intracraneal pero sangrado mayor equivalente	EMA FDA
	Dabigatrán 110mg/12h	Warfarina (INR 2-3)	FA con al menos 1 factor de riesgo de ictus	3,11 frente a 3,36%/año (p<0,001)	0,23 frente a 0,74%/año (p<0,001)	No inferior a warfarina, con disminución de sangrado mayor y de sangrado intracraneal	EMA FDA
ROCKET (n=14.264)	Rivaroxaban 20mg/24h (15mg/24h si CICr 30-49ml/min)	Warfarina (INR 2-3)	FA con al menos 2 factores de riesgo de ictus	3,60 frente a 3,46%/año (p=0,576)	0,49 frente a 0,74%/año (p=0,019)	No inferior a warfarina sin incremento de sangrado mayor, con menor sangrado intracraneal	EMA FDA
ARISTOTLE (n=18.201)	Apixaban 5mg/12h (2,5mg/12h si dos factores: edad>80 años, peso<60kg o SCr >1,5mg/dl)	Warfarina (INR 2-3)	FA con al menos 1 factor de riesgo de ictus	2,13 frente a 3,09%/año (p<0,001)	0,33 frente a 0,80%/año (p<0,001)	Superior a warfarina con reducción significativa de complicaciones hemorrágicas	EMA FDA

CICr: aclaramiento de creatinina; **FA:** fibrilación auricular; **INR:** razón internacional normalizada; **SCr:** creatinina en suero.

Tabla 7. Comparación de los ensayos clínicos de fase III en la prevención primaria de TEV en artroplastia total de cadera y rodilla.

Estudio	Fármaco	Comparador	Población	Hemorragia mayor	TEV/EP	Conclusiones	Aprobadas por
RECORD-1 (n= 4.541)	Rivaroxaban 10mg/24h vo tras 6/8h después de la cirugía	Enoxaparina 40mg/24h	artroplastia total de cadera	0,3 frente a 0,1%	1,1 frente a 3,7% (p<0,001)	Superior a enoxaparina con una seguridad similar	EMA FDA
RECORD-3 (n=2.531)	Rivaroxaban 10mg/24h vo tras 6/8h después de la cirugía	Enoxaparina 40mg/24h	artroplastia total de rodilla	0,6 frente a 0,5%	9,6 frente a 18,9%, RRR49% (P<0,001)	Superior a enoxaparina con una seguridad similar	EMA FDA
RE-NOVATE (n= 3.494)	Dabigatrán 150mg/24h	Enoxaparina 40mg/24h	artroplastia total de cadera	1,3 frente a 1,6%	8,6 frente a 6,7%	No inferior a enoxaparina con seguridad similar	EMA
	Dabigatrán 220mg/24h	Enoxaparina 40mg/24h	artroplastia total de cadera	2,0 frente a 1,6%	6,0 frente a 6,7%	No inferior a enoxaparina con seguridad similar	EMA

RE-MODEL (n= 2.076)	Dabigatrán 150mg/24h	Enoxaparina 40mg/24h	artroplastia total de rodilla	40,5 frente a 37,7%	1,3 frente a 1,3%	No inferior a enoxaparina con seguridad similar	EMA
	Dabigatrán 220mg/24h	Enoxaparina 40mg/24h	artroplastia total de rodilla	36,4 frente a 37,7%	1,5 frente a 1,3%	No inferior a enoxaparina con seguridad similar	EMA
ADVANCE-3 (n= 5.407)	Apixaban 2,5mg/12h	Enoxaparina 40mg/24h	artroplastia total de cadera	22 frente a 18%	1,39 frente a 3,86%	No inferior a enoxaparina con seguridad similar	EMA
ADVANCE-2 (n= 3.057)	Apixaban 2,5mg/12h	Enoxaparina 40mg/24h	artroplastia total de rodilla	9 frente a 14%	15,06 frente a 24,37%	No inferior a enoxaparina con seguridad similar	EMA

RRR: reducción relativa del riesgo.

Tabla 8. Comparación de los ensayos clínicos en la prevención de TVP/EP.

Estudios	Fármaco	Comparador	Población	Hemorragia mayor	TVP	Conclusión	Aprobado por
RECOVER (n= 1.274)	Dabigatrán 150mg/12h	Warfarina (INR 2-3)	TVP	1,6% frente a 1,9%	2,4 frente a 2,1%	No inferior a warfarina con disminución de hemorragia mayor	EMA FDA
EINSTEIN DVT (n= 3.449)	Rivaroxaban 15mg/12h, después de 3 semanas 20mg/24h	Enoxaparina Warfarina (INR 2-3)	TVP	0,8% frente a 1,2%	2,1 frente a 3%	No inferior a enoxaparina- warfarina con seguridad similar	EMA
AMPIFLY (n= 5.395)	Apixaban	Enoxaparina Warfarina (INR 2-3)	TVP	0,6 frente a 1,8%	2,3 frente a 2,7%	No inferior a enoxaparina- warfarina con seguridad similar	EMA

Tabla 9. Resultados del análisis de coste-efectividad de Apixaban frente a Enoxaparina.

A) A corto plazo (90 días).

ATR			
	Apixaban	Enoxaparina	Diferencia
Años de vida ganados (AVG)	0,2037	0,1791	0,0246
Años de vida ajustados por su calidad (AVAC)	0,1908	0,1900	0,0008
Costes totales	105 €	193 €	-88 €
Coste por AVG	Domima Apixaban*		
Coste de ganar un AVAC	Domima Apixaban*		
ATC			
	Apixaban	Enoxaparina	Diferencia
Años de vida ganados (AVG)	0,2417	0,2331	0,0086
Años de vida ajustados por su calidad (AVAC)	0,1921	0,1918	0,0003
Costes totales	162 €	219 €	-57 €
Coste por AVG	Domima Apixaban*		
Coste de ganar un AVAC	Domima Apixaban*		

B) A 5 años.

ATR			
	Apixaban	Enoxaparina	Diferencia
Años de vida ganados (AVG)	4,4701	4,4269	0,0432
Años de vida ajustados por su calidad (AVAC)	3,5086	3,4896	0,0190
Costes totales	313 €	524 €	-211 €
Coste por AVG	Domima Apixaban*		
Coste de ganar un AVAC	Domima Apixaban*		
ATC			
	Apixaban	Enoxaparina	Diferencia
Años de vida ganados (AVG)	4,4619	4,4477	0,0142
Años de vida ajustados por su calidad (AVAC)	3,4796	3,4736	0,0060
Costes totales	224 €	329 €	-105 €
Coste por AVG	Domima Apixaban*		
Coste de ganar un AVAC	Domima Apixaban*		

*Apixaban domina a Enoxaparina porque es más eficaz y genera menos costes que ésta
ATC: artroplastia total de cadera; ATR: artroplastia total de rodilla; AVAC: año de vida ajustado por calidad; AVG: año de vida ganado.

7.- Bibliografía

- 1.- Berkovits A, Aizman A, Zuñiga P, Pereira J, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales. Rev Med Chile. 2011; 139:1347-1355.
- 2.- Garcia Frade LJ, González Mena B, Albarrán Severo B, Andujar Troncoso G, Cidoncha Morcillo B. Situación actual de los nuevos anticoagulantes orales. An Real Acad Med Cir Vall 2013; 50: 99-112.
- 3.- Navarro JL, Cesar JM, Fernandez MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gold-Freixa J. Morbilidad y Mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. Rev Esp Cardiol. 2010; 60:1226-32.
- 4.- Hansson K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2010; 352: 1685-95.
- 5.- Garcia Frade LF. Agentes Antitrombóticos. Manual de Trombosis y terapia antitrombótica. Alfil Med Int Mex.2013; 29:171-178.
- 6.- Heneghan C, Ward A, Perer R, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, et al. Self-Monitoring Trialist Collaboration. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2012; 379:322-34.
- 7.- Garcia Frade LF, Solis Ayala E. Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad. Med Int Mex 2013; 29: 171-178.
- 8.- Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9 th ed: American College of Chest. Physicians Evidence-Based Clinical Practise Guidelines. Chest.2012; 141(2):44-88.
- 9.- Vargas Ruiz AG, Ramirez López AN, Viramontes Medina ME. Nuevos anticoagulantes orales: Dabigatrán, Rivaroxaban y Apixaban. Gac Med Mex. 2012; 148:257-64.
- 10.- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patient with Atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):2246-2280.
- 11.- Palladino M, Thompson L, Swift B, Merli GJ. Implementing the new oral anticoagulants into the hospital formulary. Am J Hematol. 2012; 87:127-132.
- 12.- Marco P, Zamorano JL, Chana F, Llau JV. Nuevas perspectivas clínicas en el uso de los anticoagulantes orales directos. Med Clin (Barc). 2013;142.
- 13.- Ficha técnica Dabigatrán. Disponible:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127777.pdf.
- 14.- Silva Melchor L, Lobos Bejarano JM. De los ensayos clínicos a la práctica real: El caso de los NACOS. Madrid:Permanyer;2014.
- 15.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. España: AEMPS; 2013. Informe de Posicionamiento Terapéutico: UT/V4/23122013.
- 16.- Del Castillo JC, Fernández I. El cambio de paradigma en la prevención de ictus en la fibrilación auricular. Retos y oportunidades emergentes para el médico de familia. Rev Esp Cardiol. 2013;45:5-17.

- 17.- Valverde JM, Bufo A. Acenocumarol (Sintrom) Vs Nuevos Anticoagulantes Orales [Monografía en Internet]. España: Universidad Internacional de Andalucía; 2014 [accesado 28 de mayo 2015].
Disponible en: http://dspace.unia.es/bitstream/handle/10334/2858/0569_Valverde.pdf?sequence=1
- 18.- Llau V, Ferrandis R, Castillo J, De Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, et al. Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59(6).
- 19.- Rosencher N, Bonnet M-P, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia.* 2010; 62:1154-60.
- 20.- Rivaroxaban: Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 25 Abr 2015].
Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
- 21.- Apixaban: Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 25 Abr 2015].
Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- 22.- Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. et al. Dabigatran versus placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011; 32(22): 2781-2789.
- 23.- Alexander J.H., Becker R.C., Bhatt D.L, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE trial). *Circulation* 2010; 119: 2877-85.
- 24.- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 366:9-19.
- 25.- Calleja Puerta S. Controversia. Dabigatran en el tratamiento preventivo del ictus embólico: en contra de su utilización como fármaco de primera línea. *Rev Neurol.* 2012; 54 (S): 260-262.
- 26.- Berkovits A, Aizman A, Zúñiga P, Pereira J, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales. *Rev Med Chile.* 2011; 139:1347-1355.
- 27.- Soto A, Cárcamo A. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ataque cerebrovascular. *Rev Chil Neuro-psiquiat.* 2012; 50(4):239-248.
- 28.- Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulant in patients with non valvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8:789-798.
- 29.- Baos Vicente V. Costes, beneficios y riesgos de los NACOS. *F M C.* 2013; 20(5):243-45.
- 30.- Alegret JM, Viñolas X, Arias M, Martínez- Rubio A, Rebollo P, Ràfols C, et al. New oral anticoagulants vs Vitamin K antagonist: Benefits for health-related. Quality of life in Patients with Atrial Fibrillation. *Int J Med Sci.* 2014; 11(7): 680-684.
- 31.- Zapata Wainberg G, Ximenez-Carrillo Rico A, Vivancos Mora J. Manejo clínico de los nuevos anticoagulantes. *Neurología.* 2012; 27(Supl 1):33-38.
- 32.- Agencia Española del Medicamento. Consideraciones prácticas sobre el manejo de las complicaciones hemorrágicas y actitud perioperatoria con los NACOS. Informe posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013.

- 33.- López Ponce de León JD, Casanova ME. Nuevos anticoagulantes orales. *Salud Libre Colombia*. 2012; 7.
- 34.- Borris LC. New compounds in the management of venous thromboembolism after orthopedic surgery: focus on Rivaroxaban. *Vas Health Risk Manag*. 2010; 4(4):855-862.
- 35.- Suero Mendez C. Los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular: preguntas y respuestas para el urgenciólogo. *Emergencias*. 2013; 25:123-136.
- 36.- Palacio AM, Kirolos I, Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Paient Prefer Adherence*. 2015; 9:133-138.
- 37.- Zheng Y, Sorensen S, Gonschior AK, Noack H, Heinrich-Nols J, Sunderland T, et al. Comparison of the Cost-effectiveness of New Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Atrial Fibrillation in a UK Setting. *Clin Ther*. 2014; 36(12):2015-2028.
- 38.- Coyle D, Coyle K, Cameron C, Lee K, Kelly S, Steiner S, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Health*. 2013; 16(4):498-506.
- 39.- Verhoef T, Redekop W, Hasrat F, Boer A, Maitland-van der Zee AH. Cost Effectiveness of New Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Two Different European Healthcare Settings. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(6):451-462.
- 40.- Bottaro F. Costo-efectividad del Dabigatrán en fibrilación auricular en Argentina. *Rev Argent Salud Pública*. 2013; 17(2):122-126.
- 41.- González J, Álvarez J, Lobosc JM, Martínez A, Revertere J, Oyagüezf I, et al. Análisis coste-efectividad de Dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(10):901-910.
- 42.- Restovic G, Carcedo D, McLeod EJ, Guillermin AL, Evers T. PCV72 Cost-Effectiveness of Rivaroxaban Versus Acenocumarol in the Stroke Prevention in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation in the Spanish Setting. *Value Health*. 2012; 15(7):375.
- 43.- Gómez I, Suárez C, Gómez JF, Betegón L, Salas-Cansado M, Rubio-Terrés C. Impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de la Prevención del Trombolismo Venoso con apixaban en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla o cadera. *Rev Esp Salud Publica*. 2012; 86(6).
- 44.- Gómez JF, Gómez I, Suárez C, Betegón L, Salas M, Rubio C. Análisis coste-efectividad de Apixaban frente a Dabigatrán en la prevención de la tromboembolia venosa en pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla o de cadera. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012; 56(6):459-470.