

Seguridad de los anticoagulantes de acción directa: ¿hasta dónde sabemos?

Es de sobra conocido que las condiciones “ideales” de los ensayos clínicos están lejos de las condiciones reales que se dan en la práctica clínica, y que habitualmente debe pasar tiempo hasta conocer a fondo los aspectos de seguridad de cualquier nuevo medicamento. En el caso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) los pacientes encontrados en la práctica clínica son, por lo general, de mayor edad y con más comorbilidades que los incluidos en los ensayos clínicos.

En general, existe una baja percepción de los riesgos inherentes a los ACOD, quizás motivada por una promoción basada únicamente en ventajas o por el desconocimiento de su perfil de seguridad al margen de los ensayos. Últimamente, la publicación de análisis realizados con datos reales de dabigatrán y rivaroxabán (Real-World Data) ha permitido completar la información de seguridad de estos fármacos, lo que tiene un especial interés para ciertos grupos de población, poco representados en los ensayos. A continuación se describen algunas de las evidencias más recientes sobre las complicaciones hemorrágicas de estos medicamentos en condiciones reales.



En nuestro ámbito, [Medicina clínica \(Nº1, 2016\)](#) acaba de publicar el seguimiento de 223 pacientes tratados con dabigatrán y rivaroxabán durante más de tres años por la unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital de Sant Pau. La incidencia de complicaciones graves (hemorrágicas y trombóticas), para ambos fármacos, fue marcadamente superior a la publicada en los ensayos clínicos. Según los autores, la mitad de las complicaciones graves estuvieron relacionadas con factores independientes al efecto farmacológico de los anticoagulantes: escasa adherencia, seguimiento clínico deficiente, ajuste inadecuado de dosis en insuficiencia renal y retirada del fármaco injustificada o con demasiados días de antelación antes de un procedimiento invasivo.

Un estudio retrospectivo publicado en [JAMA, 2015](#) realizado con datos de Medicare, ajustados por las características de los pacientes, ha comparado el riesgo de sufrir un evento hemorrágico entre pacientes tratados con warfarina (n=8.102) y con dabigatrán (n=1.302). En este estudio dabigatrán se asocia con mayor riesgo de evento hemorrágico (HR=1,30; IC95%:1,20-1,41), hemorragia grave (HR=1,58; IC95%: 1,36-1,83) y hemorragia gastrointestinal (HR=1,85; IC95%: 1,64-2,07) que warfarina y menor riesgo de hemorragia intracraneal (HR=0,32; IC95%: 0,20-0,50). Los resultados en cuanto a hemorragia gastrointestinal e intracraneal son consistentes con los del ensayo clínico [RE-LY](#), pero se observa que la incidencia de eventos es mucho más alta entre estos pacientes (de mayor edad y comorbilidad) que entre los del RE-LY (ver tablas).

Table 2. Adjusted Incidence Rates of Bleeding Events by Treatment Group

Outcome	Incidence Rates, % (95% CI) ^a		P Value
	Warfarin (n = 8102)	Dabigatran (n = 1302)	
By severity			
Any	26.5 (24.3-28.6)	32.7 (29.9-35.4)	<.001
Major	5.9 (5.1-6.6)	9.0 (7.8-10.2)	<.001
Minor	23.6 (21.4-25.8)	28.6 (25.8-31.3)	<.001
By anatomical site			
Intracranial bleeding	1.8 (1.4-2.2)	0.6 (0.3-0.8)	<.001
Gastrointestinal bleeding	10.0 (9.0-11.0)	17.4 (15.7-19.2)	<.001
Hematuria	8.8 (6.9-10.7)	12.0 (9.3-14.7)	<.001
Vaginal bleeding	0.3 (0.2-0.4)	0.7 (0.4-0.9)	.003
Hemarthrosis	0.2 (0.1-0.3)	0.5 (0.3-0.7)	.007
Hemoptysis	1.4 (0.9-1.8)	2.0 (1.3-2.7)	.03
Epistaxis	3.1 (2.5-3.6)	2.0 (1.5-2.5)	.002
NOS hemorrhage	5.9 (4.9-6.9)	4.4 (3.5-5.4)	.003

Abbreviation: NOS, not otherwise specified.

^a Adjusted incidence rates were calculated using the percentage of event-free participants at the end of the study period, which was obtained from the Cox proportional hazards regression models.

From: **Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation**

JAMA Intern Med. 2015;175(1):18-24. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5398

Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31	1.16 (1.00–1.34)	0.052
Life threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80	0.68 (0.55–0.83)	<0.001	0.81 (0.66–0.99)	0.04	1.19 (0.96–1.49)	0.11
Non-life threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76	0.94 (0.78–1.15)	0.56	1.07 (0.89–1.29)	0.47	1.14 (0.95–1.39)	0.17
Gastrointestinal†	133	1.12	182	1.51	120	1.02	1.10 (0.86–1.41)	0.43	1.50 (1.19–1.89)	<0.001	1.36 (1.09–1.70)	0.007
Minor bleeding	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37	0.79 (0.74–0.84)	<0.001	0.91 (0.85–0.97)	0.005	1.16 (1.08–1.24)	<0.001
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15	0.78 (0.74–0.83)	<0.001	0.91 (0.86–0.97)	0.002	1.16 (1.09–1.23)	<0.001
Intracranial bleeding	27	0.23	36	0.30	87	0.74	0.31 (0.20–0.47)	<0.001	0.40 (0.27–0.60)	<0.001	1.32 (0.80–2.17)	0.28
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67	0.94 (0.80–1.10)	0.45	1.07 (0.92–1.25)	0.38	1.14 (0.97–1.33)	0.11
Net clinical benefit outcome‡	844	7.09	832	6.91	901	7.64	0.92 (0.84–1.02)	0.10	0.91 (0.82–1.00)	0.04	0.98 (0.89–1.08)	0.66

* Data are shown for all patients who had at least one event. All analyses were based on the time to the first event. Hemorrhagic stroke was a subcategory of stroke in the efficacy analysis and in the safety analysis is also counted as major, life-threatening bleeding and as part of intracranial bleeding.
† Gastrointestinal bleeding could be life threatening or non-life threatening.
‡ The net clinical benefit outcome was the composite of stroke, systemic embolism, pulmonary embolism, myocardial infarction, death, or major bleeding.

Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.

El estudio REVERSE-AD que evalúa la eficacia de idarucizumab (antídoto de dabigatrán) para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, también ha sido realizado en situaciones de práctica clínica. Incluye pacientes en tratamiento con dabigatrán que acuden a centros hospitalarios por hemorragia incontrolada o con peligro para la vida (grupo A, n=66) o que requieren cirugía u otro procedimiento invasivo de forma urgente (grupo B, n=57). Un análisis intermedio de 90 pacientes fue publicado en agosto ([N Engl J Med, 2015](#)) y más recientemente, el [informe de evaluación de idarucizumab de la EMA](#) analiza los datos de 123 pacientes. En el grupo A, los tipos de hemorragia fueron principalmente: gastrointestinal (27/66; 41%), intracraneal (24/66; 36%) y asociada a traumatismo (12/66; 18%). Los resultados basados en pruebas de coagulación indican que el antídoto, idarucizumab, es eficaz para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero sin embargo se desconoce su contribución a la reducción de la morbi-mortalidad. Hay que señalar que 26 pacientes fallecieron (13 en cada uno de los grupos). Las muertes se han atribuido a la progresión del evento (6 por hemorragia intracraneal y 3 por hemorragia intestinal) y también a comorbilidades previas. Los pacientes investigados fueron mayores (mediana de edad 77 años) y con numerosas comorbilidades.

En la actualidad, numerosos estudios de práctica clínica están siendo realizados con los ACOD, pero muchos de ellos no incluyen pacientes con riesgo alto de hemorragia o no los analizan de forma independiente. Un ejemplo es el estudio prospectivo Xantus de rivaroxabán publicado en septiembre ([European Heart J, 2015](#)), financiado por Bayer y Janssen, que incluye 6.784 pacientes pero que dadas su características basales (edad media 71 años y menos comorbilidades asociadas que otros) no sirve para extraer conclusiones en los grupos de población de mayor riesgo.

Algunos ejemplos adicionales que sí analizan a los pacientes más debilitados son un estudio retrospectivo publicado en [BMJ, 2015](#) y uno de farmacovigilancia publicado en [Clinical Cardiology, 2015](#). El primero de ellos evalúa la tasa de hemorragias gastrointestinales en una cohorte 92.816 pacientes en tratamiento con dabigatrán (n=8.578), rivaroxabán (n=16.253) y warfarina (n=67.985). Los resultados indican que en pacientes ≥76 años con fibrilación auricular no valvular el riesgo de sufrir un evento hemorrágico gastrointestinal es mayor para los ACOD que para warfarina (dabigatrán: HR=2,49; IC95%: 1,61-3,83; warfarina: HR=1,62; IC95%: 1,02-2,58) (rivaroxabán HR=2,91; IC95%: 1,65-4,81; warfarina: HR=2,05; IC95%: 1,17-3,59), mientras que en pacientes más jóvenes el uso de ACOD es más seguro. El segundo estudio, analiza las características de los pacientes que sufren un evento hemorrágico grave en una cohorte de 27.467 sujetos con fibrilación auricular no valvular tratados con rivaroxabán. Se observa que los pacientes con hemorragia grave son más mayores (media 78,4 vs 75,7 años) y con más comorbilidades asociadas que el resto (hipertensión 95,6% vs 75,85; enfermedad arteriocoronaria 64,2% vs 36,7%; insuficiencia cardiaca 48,5% vs 23,7%; e insuficiencia renal 38,7% vs 16,7%). La mayoría de las hemorragias fueron de tipo gastrointestinal (88,5%) e intracraneal (7,5%).

Con respecto a apixabán y endoxabán los análisis de RWD todavía no están disponibles y aunque con apixabán se han presentado algunos resultados en los últimos congresos, habrá que esperar a la publicación de los estudios para extraer conclusiones.

En definitiva, a pesar de las limitaciones de los estudios basados en datos reales (RWD), los resultados sugieren que los pacientes mayores y con comorbilidades asociadas son muy susceptibles de sufrir eventos hemorrágicos al recibir un medicamento anticoagulante. Los antídotos de los ACOD, **idarucizumab** (antídoto de dabigatrán, autorizado por la EMA) y **andexanet alfa** (antídoto de apixabán y rivaroxabán, todavía no autorizado por la EMA) podrían ser beneficiosos en algunos casos. Sin embargo, a la vista de los resultados de idarucizumab, probado en condiciones reales, no parece que su utilización vaya a ser, ni mucho menos, la solución a todos los eventos hemorrágicos y menos en los enfermos más debilitados.

Los ACOD han sido promocionados por su fácil manejo en comparación con los fármacos anti-vitamina K, ya que se utilizan a dosis fijas y no requieren monitorización de forma sistemática. No obstante, dada la variabilidad interindividual observada en el estudio de [Testa, 2016](#) (dabigatrán, coeficiente de variación medio (CV) = 66%; rivaroxabán CV = 52% y apixabán, CV = 46%), y la correlación que las concentraciones plasmáticas de dabigatrán han demostrado con los eventos isquémicos y hemorrágicos ([Reilly, 2014](#)), el hecho de no monitorizar estos fármacos parece más una desventaja que una ventaja. La dosificación individualizada basada en concentraciones plasmáticas, en lugar de emplear dosis fijas, podría mejorar el resultado terapéutico, tanto en incremento de eficacia como en disminución del riesgo de hemorragia.

De momento, esta opción no está disponible en la práctica clínica habitual. Ante esta limitación, el ajuste posológico individualizado y adecuado a las características clínicas del paciente junto con un seguimiento exhaustivo son, probablemente, las medidas más beneficiosas para evitar las hemorragias asociadas a los ACOD.

Como puntos clave...

- Los profesionales deben ser conscientes de la importancia que tiene el adecuado manejo de los anticoagulantes.
- Los anticoagulantes de acción directa deben ser prescritos con precaución en pacientes de edad avanzada y comorbilidades asociadas.
- Todos los anticoagulantes tienen un riesgo inherente de producir hemorragias. El riesgo de sufrir hemorragias gastrointestinales es más alto para los ACOD que para los antivitaminas-k y el de sufrir hemorragias intracraneales es más elevado para los antivitaminas-k. Esto deberá ser tenido en cuenta a la hora de seleccionar el tipo de anticoagulante.
- Dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los ACOD no está disponible es fundamental realizar un ajuste posológico adecuado a las características individuales y un seguimiento exhaustivo, sobre todo en los pacientes de mayor riesgo de hemorragia.
- El paciente debe ser informado de los riesgos asociados al uso de anticoagulantes y ser educado para identificar cualquier posible signo de hemorragia.

Autora: Belén Calabozo Freile. Dirección de Técnica de Farmacia