

Tromboembolismo y Anticoagulación

Vol. 2 - Nº 1 - Enero 2021

Dirección, Fuentes científicas3

Informes destacados

Reseñas

- 1 - Recomendaciones sobre el Tratamiento Antitrombótico durante la Pandemia de COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología**
Vivas D, Roldán V, Marín F y col.
Revista Española de Cardiología. 2020;73(9):749-7574
- 2 - Funciones Terapéuticas Potenciales de los Inhibidores Directos del Factor Xa en las Infecciones por Coronavirus**
Al-Horani R
American Journal of Cardiovascular Drugs. 2020 Dic;20(6):525-533.....6

Originales

- 3 - El Edoxabán es tan Eficaz como el Rivaroxabán en Pacientes con Fibrilación Auricular**
Lee S, Choi E, Lip G y col.
Scientific Reports. 2019;9:66908
- 4 - La Prevención del Evento Vascular Cerebral: Eficacia y Seguridad del Edoxabán**
Nielsen P, Larsen T, Lip G y col.
European Heart Journal of Cardiovascular Pharmacotherapy. 2021 Ene 16;7(1):31-39.....9
- 5 - Tratamiento de los Pacientes de Edad Avanzada con Fibrilación Auricular**
De Caterina R, Kelly P, Kirchhof P y col.
BMC Cardiovascular Disorders. 2019;19:165.....11
- Contacto directo13
- Autoevaluaciones de la lectura, Respuestas correctas14



Estimado Dr. (a)
MENARINI MÉXICO, pone a su
disposición


Lixiana[®]
edoxaban



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



Reg. No. 017M2020 SSA IV

 **MENARINI**
MÉXICO



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Rosa María Hermitte
Directora

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián A. Alvano, Pablo
Bazerque, Daniela Bordalejo,
Oscar Bruno, Carlos Camilo
Castrillón, Juan C. Chachques,
Luis A. Colombato (h), Sixto R.
Costamagna, Carlos Crespo, Carlos
Damin, Jorge Daruich, Eduardo
de la Puente, Raúl A. De Los
Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut,
Roberto Elizalde, Miguel Falasco
(h), Germán Falke, Fernando R.
Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan
Gagliardi, María E. Gómez del Río,
Alcides Greca, Vicente Gutiérrez
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,
Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaía,
Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio
Lorusso, Javier Lottersberger,
Olindo Martino†, Jorge Máspero,
Marcelo Melero, José M. Méndez
Ribas, José Milei, Oscar Morelli,
Amelia Musacchio de Zan, Angel
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz
Oliveri, Tomás Orduna, Domingo
Palmero, Rodolfo S. Pasqualini,
Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,
Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro,
Guillermo Roccatagliata, Gonzalo
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.
Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, José Vázquez,
Juan C. Vergottini, Eduardo Vega,
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,
Ezio Zuffardi.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Representante comercial,
Investigación+Documentación S.A.:
Arias 2624 (C1429DXT)
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
www.siic.salud.com

México, representante comercial:

Grupo Percano de Editoras

Asociadas

S.A de CV, Ciudad de México
grupo@percano.mx

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que
redactaron los artículos originales. El editor
y el patrocinador no son responsables por
la exactitud, precisión y vigencia científica
de la información, opiniones y conclusiones
expresadas en su contenido. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica. Prohibida la reproducción total
o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siic.salud.com

Colección

Temas Maestros

Serie

Tromboembolismo y Anticoagulación

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Volumen 2, Número 1,
Enero 2021

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo	Diego Costa	Néstor López	Gabriela Rocas
Ana Clara Bernal	Carina Elizalde	Daniel Martínez Rubio	Daniela Roisman
Agustín Álvarez Dengra	Iván Fernández Bessone	Marcela Moris	María del Pilar Villa Clavijo
Ricardo Cárdenas	Julieta Finkelstein	Alejo Pérez de la Hoz	Ezequiel Zaidel
Ignacio Ciccarelli	Matías Kunst Michemberg	Graciela Rey	César Zoni

Selección y Supervisión Científica

Daniela Bordalejo	Oscar Levalle	Domingo Palmero	Graciela Scagliotti
Raúl Costamagna	Néstor López	Daniel L. Piskorz	Edgardo Schapachnik
Roberto Elizalde	José Luis Mansur	Graciela Rey	Marcelo Trivi
Pedro Forcada	Nicolás Masquelet	Guillermo Roccatagliata	José Vázquez
Nery Fures	Amelia Musacchio de Zan	Graciela B. Salis	María del Pilar Villa Clavijo
Juan Gagliardi	Tomás Orduna	Ariel Sánchez	Andrés Zubrzycki

Colección Temas Maestros, serie Tromboembolismo y Anticoagulación

Fuentes científicas consultadas

ACC Current Journal Review
Acta Cardiológica Sinica
American Heart Association (AHA)
American Heart Journal
American Journal of Cardiology
American Journal of Cardiovascular Drugs
American Journal of Hypertension
American Journal of Medicine
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
American Journal of the Medical Sciences
American Society of Nuclear Cardiology Annals of Internal
Medicine
Annals of Pharmacotherapy
Annals of Surgery
Annals of Thoracic Surgery
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Archivos de Cardiología de México
Arquivos Brasileiros de Cardiologia
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology
Atherosclerosis
BMC Cardiovascular Disorders
British Heart Journal
British Journal of Clinical Pharmacology
British Journal of Hospital Medicine
British Medical Journal (BMJ)
Canadian Journal of Cardiology
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology
Canadian Medical Association
Journal
Cardiology in Review
Cardiovascular Drug Reviews
Chest
Circulation
Circulation Research
Clinical Cardiology
Clinical Drug Investigation
Coronary Artery Disease
Critical Care Medicine
Current Journal Review
Current Opinion in Cardiology
Diabetes Research and Clinical Practice
Drugs
European Heart Journal
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery
European Journal of Heart Failure
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery
Gaceta Médica de México
Heart
Heart and Lung
Hypertension
Hypertension Research
Indian Heart Journal
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery
International Journal of Cardiology
International Journal of Clinical Practice
Italian Heart Journal
Japanese Heart Journal
Journal Vascular Brasileiro
Journal of Cardiac Surgery
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance
Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics
Journal of Clinical Hypertension
Journal of Clinical Investigation
Journal of Endovascular Therapy
Journal of Human Hypertension
Journal of Hypertension
Journal of Internal Medicine
Journal of Invasive Cardiology
Journal of Nuclear Cardiology
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
Journal of Vascular Surgery
Journal of the American College of Cardiology (JACC)
JAMA
Journal of the American Society of Echocardiography
Journal of the Hong Kong College of Cardiology
Journal of the Royal Society of Medicine Lipids
Mayo Clinical Proceedings
Medicina (Buenos Aires)
Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology
New England Journal of Medicine (NEJM)
Polish Heart Journal
Postgraduate Medical Journal
Progress in Cardiovascular Diseases
QJM: An International Journal of Medicine
Revista Argentina de Cardiología (SAC)
Revista Chilena de Cardiología
Revista de la Fed. Arg. de Cardiología (FAC)
Revista Española de Cardiología
Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguridad Social
Revista Mexicana de Angiología
Revista Mexicana de Cardiología
Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica
Salud(i)Ciencia
Stroke
The Lancet
Thorax
Thrombosis Journal
Thrombosis Research
Tohoku Journal of Experimental Medicine
Trabajos Distinguidos Clínica
Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Trabajos Distinguidos Pediatría

Reseñas y originales de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos de forma amplia en aproximadamente dos páginas de extensión.

Los textos se redactan en español sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas

1 - Recomendaciones sobre el Tratamiento Antitrombótico durante la Pandemia de COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología

Vivas D, Roldán V, Marín F y colaboradores

Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; Servicio de Hematología, Hospital Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, Murcia, y otros centros participantes, España

[Recomendaciones sobre el Tratamiento Antitrombótico durante la Pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología]

Revista Española de Cardiología. 2020;73(9):749-757

A la fecha no hay evidencia científica que respalde al tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19, la mayoría de las recomendaciones presentadas aquí se basan en la opinión de los autores o en series de pocos pacientes. Además, la mayor parte de la información disponible proviene de China, en donde la pandemia se comporta de forma diferente a como lo hace en el mundo occidental.

La pandemia producida por la infección del nuevo coronavirus (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* [SARS-CoV-2]), que produce un síndrome respiratorio grave (*coronavirus infectious disease-19* [COVID-19]), se extendió a nivel mundial. El espectro de la enfermedad varía desde personas asintomáticas o con síntomas leves a una neumonía viral grave, insuficiencia respiratoria, disnea, falla multiorgánica y muerte.

El objetivo de este documento, elaborado por el Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología, fue presentar la información disponible y dar pautas sencillas de uso de los fármacos antitrombóticos.

Mecanismos que participan en el estado protrombótico

Un pequeño porcentaje de pacientes presentan un cuadro respiratorio grave que, en algunos casos, origina el síndrome de dificultad respiratoria, *shock séptico*, acidosis metabólica y coagulopatía, que puede desembocar en un cuadro que comparte algunas características con la coagulación intravascular diseminada (CID) y la falla multiorgánica. El 71% de los pacientes fallecidos cumplirían los criterios de la *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) de CID. En pacientes con *shock séptico*, la evolución con una coagulopatía generalmente suele

implicar peor pronóstico; la elevación del dímero D se asocia con mala evolución e, incluso, predice mortalidad.

La respuesta del huésped a la infección activa los componentes celulares del sistema inmunitario e induce la producción de citoquinas y la expresión de factor tisular.

El aumento de citoquinas puede ser la causa de la inflamación pulmonar y el deterioro del intercambio gaseoso, que, a su vez, estimularía la fibrinólisis pulmonar e incrementaría el dímero D; además, el aumento de la expresión del factor tisular es un importante activador del sistema hemostático. Finalmente, la activación del endotelio, las plaquetas y otros elementos leucocitarios desequilibran la producción de trombina, con el consiguiente depósito de fibrina, que ocasiona microangiopatía y daño tisular.

Los pacientes internados presentarían aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE), por lo que son candidatos a recibir trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o medios físicos, en función del riesgo hemorrágico.

La ISTH propone la determinación y monitorización de 4 parámetros: dímero D, tiempo de protrombina y recuento de plaquetas y fibrinógeno, para estratificar el riesgo e identificar a aquellos con mal pronóstico. En caso de hemorragia, el tratamiento debe ser sustitutivo y mantener cifras de plaquetas $> 50 \times 10^9/l$, de fibrinógeno $> 2 \text{ g/l}$ y un cociente del tiempo de protrombina > 1.57 .

Interacciones farmacológicas

Los fármacos antirretrovirales como lopinavir/ritonavir son potentes inhibidores del sistema citocromo CYP3A4, por lo que pueden aumentar la concentración de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), fundamentalmente rivaroxabán y apixabán, así como de ticagrelor, por lo que se desaconseja su uso. El tratamiento antirretroviral puede disminuir la concentración del metabolito activo del clopidogrel. El danuravir/cobicistat, además de la inhibición del sistema citocromo CYP3A4, inhibe la glucoproteína G, y por ello se recomienda no combinarlo con los ACOD ni con ticagrelor.

La cloroquina y la hidroxicloroquina son inhibidores moderados del CYP2D6 y de la glucoproteína G. La interacción con apixabán y rivaroxabán es muy leve, pero debe tenerse precaución al combinarlos con dabigatrán y edoxabán. Por último, la metilprednisolona puede interactuar con los antagonistas de la vitamina K (AVK), por lo que se desaconseja su asociación.



Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Tratamiento anticoagulante en pacientes internados

Estudios realizados en Wuhan mostraron alta incidencia de ETEV, de hasta el 20% en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos, asociada con elevada mortalidad. Sin embargo, las estrategias óptimas de anticoagulación profiláctica y terapéutica no están claramente establecidas.

Se propusieron dosis profilácticas de HBPM en todos los pacientes internados, en ausencia de contraindicaciones, con ajuste de dosis en aquellos con elevación franca del dímero D y en quienes presenten criterios de gravedad. Sobre la base de estudios derivados del SARS, en todos los casos se utilizan dosis profilácticas de HBPM (enoxaparina 40-60 mg/día) durante al menos 7 días. Se observó reducción de la mortalidad con HBPM en aquellos con criterios de CID o elevación del dímero D > 6 veces el límite superior normal.

Los autores proponen un algoritmo de abordaje, en el cual se prescribe HBPM a todos los pacientes que requieran internación, con dosis ajustadas al peso en aquellos con índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m², tras valorar el riesgo hemorrágico y el recuento plaquetario, además de evaluar el riesgo tromboembólico y la gravedad de la COVID-19, con lo que se pautará la dosis de HBPM intermedia/extendida o terapéutica. Se propone monitorizar los parámetros proinflamatorios y hemostáticos cada 24 a 48 horas, según los cuales se reevaluará el riesgo y, por consiguiente, la dosis. Se considera prudente prolongar el uso profiláctico de HBPM durante 7 a 10 días tras el alta. Si se establece el diagnóstico de ETEV, se debe administrar HBPM a dosis terapéuticas.

Los pacientes con indicación de anticoagulación previa a la infección suelen presentar fibrilación auricular, ETEV y tener una prótesis valvular mecánica. Los autores proponen el cambio a anticoagulación parenteral (fundamentalmente por la situación de gravedad o por interacciones medicamentosas). No hay evidencia sobre el mantenimiento de la anticoagulación oral, aunque *a priori* se podría dejar en enfermos estables que no reciben fármacos potencialmente causante de interacción.

Tratamiento antiagregante en pacientes internados

En pacientes no infectados, las indicaciones sobre tratamiento antiagregante son las habituales recomendadas en las guías. En aquellos infectados existen dos factores que pueden llevar a la modificación de la estrategia. Por un lado, el elevado componente inflamatorio y protrombótico que, al parecer, tiene esta infección y, por otro, las interacciones potenciales entre los fármacos utilizados para el tratamiento específico de la enfermedad y los antiagregantes. Debido a las interacciones, se propuso la utilización preferente de prasugrel, con algunas consideraciones. La eficacia de los antivirales es controvertida y, por consiguiente, parece razonable individualizar la necesidad de mantenerlos si ello implica cambiar la estrategia

antiagregante que se aplicaría habitualmente, lo que podría conllevar, por ejemplo, al aumento del riesgo hemorrágico al cambiar clopidogrel por prasugrel. Si se considera imprescindible emplear antivirales que interaccionan con clopidogrel o ticagrelor, entonces sí sería razonable indicar prasugrel, teniendo en cuenta las contraindicaciones y las precauciones.

En caso de síndrome coronario agudo con gran carga trombótica, se puede plantear el uso de antiagregantes parenterales potentes, como los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o cangrelor, este último si no hubo un pretratamiento adecuado con inhibidores orales del receptor P2Y12. Estos fármacos no presentan interacciones farmacológicas con los agentes empleados para el tratamiento de la infección.

Tratamiento antitrombótico en pacientes no infectados

Este tratamiento no sufrió modificación alguna ni debería sufrirla. En pacientes con angina estable que no requieren tratamiento invasivo, el ácido acetilsalicílico (AAS) es el fármaco electivo. Y para quienes la revascularización percutánea sea la opción, la doble antiagregación con AAS y clopidogrel debe ser lo indicado. Respecto del alta de pacientes anticoagulados, se continuará con su tratamiento habitual. Si se le hubiese suspendido la anticoagulación durante la internación, en la epicrisis se deben consignar las instrucciones para su reintroducción.

En el caso de los AVK la situación es más compleja. Durante la internación, si no se realizó algún procedimiento quirúrgico/invasivo o interacciones farmacológicas importantes, se continuará con dicho tratamiento con control del rango internacional normalizado (RIN) cada 4 a 5 días, según sea necesario. Para minimizar la necesidad de controles, si es posible, se debe favorecer el cambio a los ACOD durante la internación.

Si el motivo de la internación fue la ETEV, se continuará con HBPM hasta finalizar el período de confinamiento. Si el tratamiento anticoagulante por tromboembolia venosa era previo al ingreso y el paciente tenía buen control terapéutico, se debe hacer un control de RIN antes del alta con el objetivo de retrasar lo máximo posible el siguiente control. En caso de mal control terapéutico, se pasará a HBPM. Un tipo de pacientes a quienes se debe prestar especial atención son aquellos con prótesis valvulares mecánicas; el cambio a HBPM solo debería hacerse durante períodos cortos.

Conclusiones

Lamentablemente, no hay evidencia científica sólida que respalde un tratamiento antitrombótico en estos pacientes. La mayoría de las recomendaciones que se presentan en este documento de consenso se basa en la opinión de los autores o en series muy escasas de pacientes. Además, casi toda la información disponible se basa en series provenientes de China y, por lo que se ve, la pandemia se comporta en el mundo occidental de una forma bastante diferente

de lo que se había comunicado desde aquel país. En opinión de los autores, se debe reflexionar sobre cómo se actuó en la primera fase de la pandemia, pues es necesario identificar los aciertos y los errores para estar preparados ante una posible segunda ola.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165812

2 - Funciones Terapéuticas Potenciales de los Inhibidores Directos del Factor Xa en las Infecciones por Coronavirus

Al-Horani R

Division of Basic Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Xavier University of Louisiana, Nueva Orleáns, EE.UU.

[Potential Therapeutic Roles for Direct Factor Xa Inhibitors in Coronavirus Infections]

American Journal of Cardiovascular Drugs. 2020
Dic;20(6):525-533

Los inhibidores directos del factor Xa tienen propiedades anticoagulantes, antiinflamatorias y antivirales, lo que los hace potencialmente prometedores en el tratamiento de la COVID-19. Algunos estudios en curso informan que los fármacos se utilizarían durante 21 a 30 días. La disponibilidad de una nueva formulación administrada por vía parenteral puede facilitar aún más su utilización.

Algunos pacientes con enfermedad por coronavirus 2 (COVID-19) presentan un estado de hipercoagulabilidad y una respuesta inflamatoria exagerada, que se asocian con peor evolución. Además, la respuesta inmune a la infección viral parece llevar a una sobreactivación de las vías de coagulación, lo que puede agravar aún más la inflamación.

Sobre la base de los brotes anteriores de coronavirus y las presentaciones clínicas del brote actual, el tratamiento de casos graves parece requerir tratamientos que posean actividad antiviral, actividad anticoagulante y actividad antiinflamatoria/inmunomoduladora. En esta dirección, se sabe que el factor Xa (FXa) juega un papel crucial en la coagulación al inducir la formación de trombina, que, eventualmente, conduce a la formación de coágulos reticulados. Se informó que los inhibidores directos del FXa promueven una serie de efectos farmacológicos, que incluyen actividad anticoagulante, antiinflamatoria y antiviral.

Existen cuatro inhibidores directos del FXa aprobados como anticoagulantes: rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán. En las siguientes secciones, se revisa brevemente la literatura que respalda las diversas actividades farmacológicas de los inhibidores directos del FXa para catalizar su uso para combatir la actual pandemia de coronavirus.

Actividad anticoagulante de los inhibidores del FXa

El FXa es una serina proteasa similar a la tripsina de la vía de coagulación común. Su zimógeno, es decir, el factor X, se activa a través de la vía intrínseca

(factor IXa) o la vía extrínseca (factor VIIa/factor tisular). El FXa resultante forma complejos con factor Va, calcio y fosfolípidos para formar protrombinasa, que posteriormente activa la protrombina (también conocida como factor II) a trombina (factor IIa). A su vez, la trombina convierte el fibrinógeno (factor I) en monómeros de fibrina (factor Ia). El factor XIII, que también es activado por la trombina, convierte los monómeros de fibrina solubles en polímeros de fibrina reticulados insolubles en la superficie de las plaquetas activadas, lo que lleva a la formación de un tapón hemostático. La trombina también retroalimenta positivamente la cascada, activando el factor XI, el factor VIII en la vía intrínseca y el factor V en la vía común.

La activación excesiva de la coagulación puede conducir complicaciones trombóticas. Además, la activación de la cascada de la coagulación durante las infecciones virales probablemente sea un mecanismo protector para limitar la propagación de la infección. Los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos evolucionan con un estado de hipercoagulabilidad que se relacionó con mala evolución e, incluso, la muerte. Se describió que la anticoagulación inicial en pacientes con infección grave reduce el riesgo de complicaciones trombóticas y mejora la evolución.

En este sentido, los inhibidores directos del FXa están aprobados para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso. A diferencia de las heparinas, inhiben directamente (sin antitrombina) tanto el FXa libre como el FXa unido al coágulo. En comparación con otras clases de anticoagulantes, se asocian con riesgo de hemorragia relativamente menor. Existe un antídoto aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. conocido como andexanet alfa para tratar posibles episodios hemorrágicos. Dada la eficacia y seguridad, se anticipa que estos fármacos pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de las coagulopatías, así como para mitigar las manifestaciones de la enfermedad y reducir la tasa de mortalidad.

Actividad antiinflamatoria de los inhibidores del FXa

El FXa también juega un papel importante en la inflamación. En este campo, se demostró que a través de su interacción con el receptor 1 de proteasa de células efectoras, puede funcionar como mediador de la inflamación aguda *in vivo*. Esta vía puede aumentar tanto la coagulación como las cascadas inflamatorias y contribuir a la patogenia de la lesión tisular.

Se informó que el FXa estimula las respuestas proinflamatorias y profibróticas en fibroblastos, tejido auricular humano y macrófagos RAW 264.7 a través del receptor 2 activado por proteasa. Como resultado, la señalización mediada por FXa se implicó en la patogenia de varias enfermedades inflamatorias.

Los efectos antiinflamatorios de los inhibidores del FXa fueron demostrados en seres humanos. Por ejemplo, se comunicaron efectos antiinflamatorios del rivaroxabán y el apixabán en pacientes japoneses

con fibrilación auricular. El efecto antiinflamatorio del apixabán también se demostró recientemente en la fase aguda de pacientes con evento vascular cerebral (EVC) isquémico. Estos resultados indican que el bloqueo de la actividad de FXa no solo puede ser beneficioso para prevenir las coagulopatías asociadas con el virus, sino que también puede amortiguar la respuesta inmune excesiva.

Actividad antiviral de los inhibidores del FXa

La proteína S viral tiene dos subunidades unidas entre sí en forma de S1-S2. La subunidad S1 lleva el dominio de unión al receptor del huésped y la subunidad S2 es responsable de la fusión del virus con la membrana de la célula huésped. La subunidad S1 se une a su receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en la célula huésped. Tiene lugar una activación proteolítica mediada por las proteasas del huésped para romper el enlace entre las subunidades S1 y S2 y facilitar la fusión del virus con la membrana de la célula huésped. Las proteasas del huésped que son importantes para el proceso de activación incluyen furina, proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y catespinas lisosomales.

Se demostró que un inhibidor experimental del FXa bloqueaba la entrada viral del SARS-CoV en las células huésped al evitar la escisión de la proteína S en las subunidades S1 y S2. Por tanto, los inhibidores directos de FXa pueden evitar la entrada de coronavirus a las células humanas.

Farmacocinética, interacciones medicamentosas y efectos adversos de los inhibidores directos del FXa

Con la excepción de betrixabán, los inhibidores del FXa sufren metabolismo hepático a metabolitos predominantemente inactivos. La eliminación renal del rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán, y sus metabolitos, es significativa; sin embargo, el betrixabán se elimina principalmente por heces. Es necesario ajustar la dosis de rivaroxabán, apixabán y edoxabán en caso de insuficiencia renal, mientras que su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Todos tienen perfiles de unión a proteínas plasmáticas de moderados a altos. Esto es de enorme importancia en el caso del rivaroxabán, que tiene el mayor potencial de unión a proteínas plasmáticas y, por tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con hipoalbuminemia.

Todos los inhibidores directos del FXa se asocian potencialmente con interacciones farmacológicas importantes, porque se metabolizan por las enzimas CYP450 hepáticas (CYP450 3A4 para rivaroxabán, apixabán y edoxabán) o son sustratos de la glucoproteína P. Un análisis reciente indicó que la coadministración de rivaroxabán, apixabán o edoxabán con lopinavir/ritonavir se asocia con alto riesgo de interacciones medicamentosas graves, que requieren ajuste de dosis. Existe el mismo riesgo elevado entre edoxabán y azitromicina. El estudio también indicó interacciones potenciales leves o moderadas entre

rivaroxabán o apixabán y tocilizumab o sarilumab, así como entre edoxabán e hidroxiclороquina. Se espera un riesgo muy bajo de interacciones farmacológicas entre los inhibidores directos del FXa y el remdesivir, la ribavirina, la metilprednisolona o la anakinra.


La complicación más frecuente de estos medicamentos es el sangrado, aunque el riesgo puede variar entre los diferentes agentes. Se puede lograr revertir la hemorragia con andexanet alfa. Si no se dispone, se puede utilizar un concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores. Aunque el andexanet alfa no se evaluó para revertir los efectos anticoagulantes del betrixabán o el edoxabán en los seres humanos, no obstante, dado que ambos son inhibidores del FXa similares al rivaroxabán y al apixabán, es probable que también sea eficaz para revertir sus acciones.

Conclusión

Los inhibidores directos del FXa son potencialmente prometedores en el tratamiento de la COVID-19 debido a sus actividades anticoagulantes, antiinflamatorias y antivirales. Actualmente, hay alrededor de 10 estudios clínicos con rivaroxabán, apixabán o edoxabán en pacientes con COVID-19. Algunos ensayos informaron que los fármacos se utilizarían durante 21 a 30 días. Queda por determinar si los protocolos de tratamiento producirán los resultados deseados.

Es importante destacar que un problema que puede surgir al usar inhibidores directos de FXa en el tratamiento de pacientes con COVID-19 hospitalizados es la dificultad de administrar preparaciones farmacéuticas sólidas orales, particularmente a individuos críticamente enfermos. Sin embargo, este obstáculo se puede superar mediante el uso de una tableta triturada en una suspensión acuosa para administrar a través de una sonda nasogástrica. La disponibilidad de una nueva formulación administrada por vía parenteral para los inhibidores directos del FXa puede facilitar aún más su administración.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165817

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Originales destacados

3 - El Edoxabán es tan Eficaz como el Rivaroxabán en Pacientes con Fibrilación Auricular

Lee S, Choi E, Lip G y colaboradores

Scientific Reports. 2019;9:6690

Durante décadas, los antagonistas de la vitamina K fueron los únicos anticoagulantes orales disponibles para la prevención del evento vascular cerebral (EVC) en pacientes con fibrilación auricular (FA). Su utilización está limitada por los inconvenientes derivados de un margen terapéutico estrecho y la necesidad de monitorización frecuente.

La introducción de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOAC) proporciona alternativas eficaces, seguras y convenientes en pacientes con FA no valvular (FANV).

No está claro si los dos NOAC que se administran una vez al día, edoxabán y rivaroxabán, tienen eficacia y seguridad similares en pacientes asiáticos con FANV. Este estudio tuvo como objetivo comparar la efectividad y seguridad del edoxabán y el rivaroxabán en una población coreana con FANV.

Mediante la utilización la base de datos del *Korean National Health Insurance Service* desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016, se comparó el riesgo de EVC isquémico, hemorragia intracraneal (HIC), internación por hemorragia gastrointestinal (HGI), hemorragia grave, muerte por todas las causas y la combinación de estos criterios en una cohorte de pacientes con FA que no habían recibido ni rivaroxabán (n = 12 369) ni edoxabán (n = 4123).

Como medida del riesgo de EVC se utilizó el puntaje CHA₂DS₂-VASc, el cual asigna 1 punto para la edad entre 65 y 74 años, el sexo femenino y la presencia de hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular o infarto de miocardio (IM) previo, y 2 puntos para la edad de 75 años o más y EVC/ataque isquémico transitorio (AIT)/tromboembolismo sistémico previo. También se utilizó el puntaje CHADS₂, que asigna 2 puntos por EVC/AIT previo y 1 punto para cada uno para edad \geq 75 años, hipertensión arterial, diabetes o insuficiencia cardíaca congestiva reciente.

Se realizaron análisis de subgrupos en función de la edad, el sexo, el riesgo de EVC y la función renal. Los subgrupos de edad se clasificaron como < 65 años, 65-74 años y \geq 75 años. Para el riesgo de EVC, se consideraron dos subgrupos mediante el puntaje CHA₂DS₂-VASc: 0-2 y \geq 3. Respecto de la función renal, se utilizó la depuración de creatinina \leq 50 ml/min y > 50 ml/min; respecto del peso, se consideró \leq 60 kg y > 60 kg. Los pacientes con depuración de creatinina > 95 ml/min se analizaron por separado para evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos en pacientes con función renal "normal alta".

Durante una mediana de seguimiento de 0.8 años, un total de 27 149 pacientes con FA habían iniciado recientemente rivaroxabán (n = 22 949) y edoxabán (n = 4200). Los usuarios de rivaroxabán tenían puntajes CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc significativamente más altos, en comparación con los usuarios de edoxabán. Al 51.2% de los que recibían rivaroxabán y al 56.8% de los usuarios de edoxabán se les prescribió dosis reducidas. Los pacientes con dosis reducida eran mayores, más frecuentemente mujeres y con mayor puntaje CHA₂DS₂-VASc y CHADS₂ en cada grupo de NOAC.

Después de un emparejamiento por puntaje de propensión, en una relación 3:1, 12 369 pacientes tratados con rivaroxabán se emparejaron con éxito con 4123 pacientes tratados con edoxabán. La media de edad fue 71 ± 10 años, y el puntaje medio del CHA₂DS₂-VASc fue 3.3 ± 1.6 . En cohortes emparejadas, el 56% de los pacientes recibieron dosis reducida de NOAC (rivaroxabán 15/10 mg y edoxabán 30 mg). La mediana de duración del seguimiento fue de 0.8 años en la cohorte de rivaroxabán y de 0.3 años en la cohorte de edoxabán (p < 0.001).

No se encontraron diferencias significativas entre edoxabán y rivaroxabán para los seis criterios clínicos. Para la internación por HGI, se detectó una tendencia a favor del edoxabán, en comparación con el rivaroxabán, sin significación estadística.

En los análisis de sensibilidad para ajustar las diferencias en la duración del seguimiento a 6 meses, las tendencias de los *hazard ratios* (HR) para todos los eventos clínicos fueron similares a los resultados principales. Al comparar aquellos con el mismo período de inscripción, el edoxabán mostró menores riesgos de internación por HGI, internación por hemorragia mayor, muerte por cualquier causa y criterios compuestos, en comparación con el rivaroxabán.

En comparación con el grupo de dosis estándar de rivaroxabán, los pacientes que recibieron la dosis estándar de edoxabán tuvieron riesgos similares de EVC isquémico e HIC. Entre los pacientes que tomaron el régimen de dosis reducida, tanto el rivaroxabán como el edoxabán mostraron riesgos similares para los seis eventos clínicos. Los HR de edoxabán, en comparación con rivaroxabán, fueron generalmente congruentes en los regímenes de dosis estándar y reducida. No se encontró una interacción significativa entre el tratamiento y los regímenes de dosis en los seis criterios clínicos.

El EVC isquémico, la HIC, la internación por HGI, la internación por hemorragia mayor, la muerte por cualquier causa y el criterio combinado fueron congruentes en los tres subgrupos de edad, para rivaroxabán y edoxabán, y no se detectó una interacción significativa. No se encontró una interacción significativa entre el tratamiento y el sexo con respecto a los seis criterios clínicos.

En los grupos de menor y mayor riesgo de EVC (puntaje CHA₂DS₂-VASc 0-2 y ≥ 3), no se registraron diferencias significativas entre el rivaroxabán y el edoxabán en seis criterios clínicos.

El edoxabán y el rivaroxabán mostraron resultados generalmente comparables en ambos grupos, estratificados por función renal. Aunque no hubo una interacción significativa entre el tratamiento y la función renal, el edoxabán se asoció con menor riesgo de internación por hemorragia digestiva, en comparación con el rivaroxabán, en pacientes con depuración de creatinina > 50 ml/min. La incidencia de EVC isquémico tampoco fue significativamente diferente entre los usuarios de edoxabán y rivaroxabán en pacientes con función renal "normal alta".

El edoxabán y el rivaroxabán mostraron resultados generalmente comparables en ambos grupos, estratificados por peso corporal, excepto por el resultado combinado. El edoxabán mostró un mejor resultado combinado que el rivaroxabán en pacientes con peso corporal > 60 kg, de significación marginal.

Dado que algunos pacientes y médicos expresan su preferencia por la dosificación una vez al día, una pregunta recurrente es si el rivaroxabán es mejor o comparable al edoxabán en términos de eficacia y seguridad.

En este estudio se encontró que los dos NOAC administrados una vez al día mostraron resultados comparables, en general, mientras que el edoxabán tendió a asociarse con riesgo de HGI más bajo, en comparación con el rivaroxabán, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los seis criterios fueron generalmente congruentes en todos los subgrupos y no se encontró interacción significativa entre el tratamiento y los subgrupos específicos, con algunas excepciones. El edoxabán se asoció con menor riesgo de internación por HGI en mujeres y en pacientes con depuración de creatinina > 50 ml/min.

En la población asiática, con frecuencia se prescriben dosis reducidas de NOAC. Los pacientes asiáticos tienen un peso corporal relativamente menor que los no asiáticos y son más propensos a sangrar, incluida la HIC, con warfarina. Por lo tanto, algunos países asiáticos adoptaron diferentes regímenes de dosificación del rivaroxabán, de 15 mg como dosis estándar. Si bien en este estudio el edoxabán y el rivaroxabán mostraron tendencias similares de HR en los regímenes de dosis estándar y reducida, esto se debe interpretar con cautela.

El edoxabán podría ser una buena opción de tratamiento para los pacientes que desean ingerir menor número de comprimidos, además de asociarse con menos episodios de HGI. Los regímenes de una vez al día podrían ser más convenientes que los regímenes de dos veces al día; por tanto, se esperaría una mayor adhesión a la medicación. Teóricamente, el impacto clínico de una dosis única omitida podría ser mayor en una dosis una vez al día que en una dosis dos veces al día.

En opinión de los autores, esta es la primera comparación directa de la efectividad y la seguridad

entre los dos regímenes NOAC de una vez al día (rivaroxabán, edoxabán) en una cohorte asiática de todo el país con FANV. Tanto en las dosis estándar como en las reducidas, el edoxabán y el rivaroxabán se asociaron con resultados similares para EVC isquémico, HIC, internación por hemorragia digestiva y hemorragia mayor, muerte por cualquier causa y criterio combinado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/165813

4 - La Prevención del Evento Vascular Cerebral: Eficacia y Seguridad del Edoxabán

Nielsen P, Larsen T, Lip G y colaboradores

European Heart Journal of Cardiovascular Pharmacotherapy. 2021 Ene 16;7(1):31-39

La prevención del evento vascular cerebral (EVC) es fundamental en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Cuatro anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOAC) demostraron no inferioridad o superioridad respecto de la warfarina en ensayos clínicos aleatorizados, con un perfil de seguridad atractivo, impulsado en gran medida por menor riesgo de hemorragia intracraneal (HIC). A pesar de indicaciones similares en la prevención del EVC en la fibrilación auricular (FA), los NOAC tienen diferencias que incluyen distintos grados de eliminación renal, volumen de distribución, metabolismo hepático, sistema enzimático citocromo P450, número de dosis diarias y utilización de dosis reducidas, que permite el poder adaptar el fármaco a las características del paciente.

El edoxabán es un inhibidor del factor Xa similar al apixabán y rivaroxabán, se prescribe una vez al día en dosis de 60 mg, mientras que la reducción a 30 mg/día se indica en pacientes con depuración de creatinina entre 15 y 50 ml/min, peso ≤ 60 kg y utilización conjunta de ciertos inhibidores de la glucoproteína P.

El tratamiento con edoxabán para la prevención del EVC en la FA se investigó principalmente en ensayos controlados aleatorizados, sobre todo en poblaciones asiáticas o caucásicas muy pequeñas. Hay escasez de pruebas sobre la práctica clínica en estos pacientes con FA. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad y seguridad del edoxabán en una población principalmente caucásica, mediante la utilización de datos de los registros nacionales daneses.

Se trató de un estudio observacional basado en registros nacionales daneses que recopilan información con fines administrativos. Los pacientes con FA considerados para su inclusión fueron los usuarios de edoxabán desde el 1 de julio de 2016 hasta el 1 de noviembre de 2018.

Para el cálculo de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) se utilizó la fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Se consideraron subgrupos de función renal sobre la base de la TFGe entre 15 y 29 ml/min/1.72 m², 30 y

49 ml/min/1.72 m² y > 49 ml/min/1.72 m², o “faltantes” si los datos no estaban disponibles.

El criterio principal de valoración de eficacia estuvo compuesto por un criterio combinado de EVC isquémico y embolia sistémica (ES). Los criterios de valoración de seguridad fueron una combinación de todas las hemorragias, incluida HIC, hemorragia gastrointestinal (HGI) y hemorragia grave (HG) en otros sitios anatómicos, así como la hemorragia que requirió internación. La mortalidad por todas las causas se investigó como un criterio de valoración independiente y se estratificó según el estado del paciente en el momento del diagnóstico de cáncer dentro de los tres años anteriores al inicio del tratamiento con edoxabán, ya que el cáncer (activo o curado) se asocia con mortalidad.

Desde junio de 2016 hasta noviembre de 2018 se identificaron 3405 pacientes que iniciaron edoxabán. Después de las exclusiones, 2285 pacientes (43% mujeres, edad promedio 75 años) fueron elegibles para el estudio.

En total, 643 pacientes iniciaron 30 mg de edoxabán y 1642 recibieron 60 mg. Los pacientes con la dosis menor, con mayor frecuencia fueron de sexo femenino (56.6% frente a 38.2% para 60 mg de edoxabán) y de más edad (media de edad 80.5 años frente a 73.0 años). El puntaje CHA₂DS₂-VASc fue más alta entre los que usaban edoxabán 30 mg (4.2 frente a 3.2). Los del grupo de 30 mg tuvieron una TFGe media más baja (53.8 ml/min/1.72 m² frente a 72.0 ml/min/1.72 m²), ya habían recibido anticoagulación oral (ACO) (65.3% frente a 56.3%), y con mayor frecuencia cambiaron del tratamiento con warfarina (41.5%). Entre los usuarios de 30 mg y 60 mg, el 10.1% y el 9.6% usaban inhibidores de la glucoproteína P al inicio del estudio, y el 8.7% y el 0.4% tenían una TFGe < 30 ml/min/1.72 m² en el momento del inicio del tratamiento con edoxabán. Además, el 17.9% y el 9.7%, respectivamente, pueden haber tenido al menos una indicación de dosis reducida. El tiempo medio de seguimiento fue de 0.95 años. Casi una cuarta parte (23.5%) tenía diagnóstico hospitalario de cáncer, con una mediana desde el último registro hospitalario de cáncer de 3.5 años, y el 17.5% tenía diagnóstico de cáncer dentro de los tres años anteriores al inicio del edoxabán.

Durante el seguimiento, se observaron 41 eventos tromboembólicos, que fueron principalmente EVC isquémicos; el riesgo de tromboembolismo ocurrió de manera uniforme durante el primer año después del inicio del tratamiento. Las tasas de eventos correspondientes para 30 mg fueron 2.07 (por 100 personas-año) y 1.62 los 60 mg.

Se identificaron 89 eventos hemorrágicos, de los cuales 40 requirieron internación. Solo se observaron algunas HGI o HIC, mientras que el resto de los episodios ocurrieron en otras regiones anatómicas.

La tasa de episodios fue muy similar entre los grupos de dosis, con 3.87 y 3.85 para 30 y 60 mg, respectivamente. Como era de esperar, las tasas de hemorragia que requirieron internación fueron marcadamente más bajas; para los pacientes que usaban 30 mg la tasa fue de 1.74 frente a 1.69 para los que usaban 60 mg. La tasa de mortalidad global fue notablemente mayor entre los usuarios de edoxabán 30 mg, con 16.48 por 100 personas-año frente a 6.27 por 100 personas-año entre los usuarios de 60 mg.

Es importante destacar que la tasa de mortalidad global relativamente alta fue impulsada, en gran medida, por los pacientes con diagnóstico de cáncer en los últimos tres años y por aquellos con edad avanzada.

En total 940 pacientes que iniciaron edoxabán no habían estado anticoagulados previamente (“sin experiencia de ACO”) y 1345 sí (“con experiencia en ACO”). Al analizar el resultado de efectividad estratificado por la experiencia en ACO, la tasa de tromboembolismo fue de 2.02 entre los que no habían recibido ACO frente a 1.56 entre los que sí. Las tasas de hemorragia también difirieron poco al estratificar la cohorte en función de la experiencia en ACO. Las tasas de hemorragia que requirieron internación fueron más bajas que la tasa general de hemorragia: 1.92 para los que no habían recibido ACO y 1.56 para los que habían experimentado. La mortalidad por todas las causas fue generalmente similar en los dos estratos.

Respecto de la edad menor o mayor de 75 años, las complicaciones tromboembólicas ocurrieron a una tasa similar en los dos grupos: 1.69 y 1.79, respectivamente. Las tasas de hemorragia fueron más bajas para los pacientes < 75 años (2.61) y casi el doble en el subgrupo de adultos mayores (5.00). De manera similar, las tasas de sangrado que requirieron hospitalización fueron más bajas para los pacientes < 75 años y más altas entre los adultos mayores: 1.16 y 2.21, respectivamente. No es sorprendente que la mortalidad por todas las causas también fuera más alta entre los adultos mayores (tasa de 14.31 frente a 3.18 entre los pacientes < 75 años).

Los hallazgos principales del estudio fueron: se utilizó más a menudo edoxabán 60 mg que 30 mg, y este último grupo tuvo un perfil de comorbilidad más grave; los eventos tromboembólicos fueron generalmente raros y la tasa varió de 1.6 a 2.1 (por 100 personas-año) para 60 mg y 30 mg de edoxabán, respectivamente, y las tasas de mortalidad por todas las causas fueron altas e impulsadas principalmente por la edad avanzada y el diagnóstico de cáncer en los últimos tres años antes del inicio del edoxabán.

En el estudio actual, los eventos tromboembólicos ocurrieron a una tasa de 1.62 para las usuarias de edoxabán de 60 mg y de 2.07 para los usuarios de 30 mg. Con base en estos datos, no es posible dilucidar si las mayores tasas con las dosis menores se relacionaron con menor efectividad de las dosis bajas, o si se asociaron con la diferencia en el riesgo tromboembólico y el perfil de puntaje de CHA₂DS₂-VASc (4.2 vs. 3.2).

A pesar de este hallazgo, las tasas de eventos de tromboembolismo informadas fueron muy similares a las observadas en el resultado compuesto de “EVC” en

el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48. Los datos se suman a la evidencia actual de que el edoxabán representa un tratamiento eficaz para la prevención del EVC en sujetos caucásicos.

En esta cohorte nacional de pacientes con FA que recibieron edoxabán para la prevención del EVC, se observó eficacia clínica y seguridad similares a las que se informaron para otros NOAC en Dinamarca. El tratamiento con edoxabán en la FA fue eficaz y seguro en esta población caucásica. Se requieren estudios adicionales para evaluar específicamente la efectividad y la seguridad comparativas del edoxabán, con respecto a otras opciones de tratamiento antitrombótico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165815

5 - Tratamiento de los Pacientes de Edad Avanzada con Fibrilación Auricular

De Caterina R, Kelly P, Kirchhof P y colaboradores

BMC Cardiovascular Disorders. 2019;19:165

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más prevalente y una de las principales causas de evento vascular cerebral (EVC) isquémico, cuyo riesgo se reduce sustancialmente mediante anticoagulación eficaz. En los últimos años, los anticoagulantes orales directos (ACOD) o no antagonistas de la vitamina K (AVK) mejoraron enormemente el tratamiento anticoagulante para la prevención del EVC y la embolia sistémica en pacientes con FA. Los ensayos controlados aleatorizados demostraron que estos agentes tienen eficacia al menos similar a los AVK, con seguridad mejorada, específicamente en lo que respecta a la hemorragia intracraneal (HIC).

El edoxabán es un inhibidor directo, reversible, altamente selectivo, de una vez al día, del factor Xa. La dosis recomendada es de 60 mg/día, con una dosis reducida de 30 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina entre 15 y 50 ml/min), bajo peso corporal (≤ 60 kg) o uso concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P. Dado que el edoxabán fue el último de los cuatro ACOD en entrar en el mercado, los datos publicados sobre su uso en la práctica clínica habitual son aún limitados. El objetivo de este análisis fue describir las características de los pacientes europeos no seleccionados con FA, que comenzaron con edoxabán; comparar estas características con los pacientes europeos inscritos en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, y describir el cumplimiento de las recomendaciones posológicas.

El *Edoxaban Treatment in Routine Clinical Practice for Patients With Non Valvular Atrial Fibrillation* (ETNA-AF-Europe) fue diseñado con el fin de evaluar los riesgos y beneficios del fármaco en la atención rutinaria de pacientes europeos con FA no seleccionados. Se trató de un estudio observacional posautorización, multinacional y multicéntrico, realizado en 825 sitios

en 10 países europeos. Los investigadores informaron los puntajes $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ y HAS-BLED. Para el análisis aquí informado, se utilizaron los puntajes calculados. Como comparador externo se utilizaron las características basales de los pacientes incluidos en el ENGAGE AF-TIMI 48.

Se inscribieron 13 980 pacientes y se excluyeron 342. De aquellos, 13 638 fueron evaluados en el análisis de datos demográficos y otras características. La media de edad fue de 73.6 ± 9.52 años, la depuración de creatinina promedio fue de 69.4 ml/min, y el 56.6% de los pacientes eran varones. El peso corporal medio fue de 81.0 ± 17.34 kg y el índice de masa corporal medio, de 28.1 ± 5.14 kg/m². Los puntajes $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ y HAS-BLED fueron 3.3 ± 1.45 y 1.9 ± 1.02 según lo informado por los investigadores, respectivamente. Por el contrario, las puntuaciones medias calculadas fueron 3.1 ± 1.40 y 2.6 ± 1.13 , en el mismo orden. El 3.3% de los pacientes tenía un puntaje $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ de 0, el 14.6% de 1 y el 82.0% ≥ 2 . Poco más de la mitad de la población presentó FA paroxística, y el 19.6% FA permanente. La hipertensión arterial fue la comorbilidad cardiovascular más frecuente, seguida de la valvulopatía y la insuficiencia cardíaca. Los pacientes con EVC isquémico previo representaron el 5.9% del total, con EVC transitorio el 3.3% y el 4.3% tenía un infarto de miocardio previo, encontrándose un evento hemorrágico previo en el 3.1%. El 75.1% de los pacientes no recibía anticoagulación antes de iniciar edoxabán, mientras que el 16.9% cambió desde AVK y el 8.0% lo hizo desde otro ACOD.

Del total de pacientes, el 76.6% recibió 60 mg y el 23.4%, 30 mg. La indicación correcta de dosis fue del 83.8%, mientras que el 16.2% no recibió la dosis según indicación, el 7.5% recibió 30 mg sin los criterios de reducción de dosis, y el 8.6% recibió 60 mg, aunque tenía al menos uno de los criterios de reducción de dosis.

Hubo diferencias considerables en las características de los pacientes que recibieron 60 mg respecto a los que recibieron 30 mg. La depuración de creatinina fue 75.5 ml/min y 50.8 ml/min para los grupos de dosis de 60 mg y 30 mg, respectivamente. El 60.2% de los pacientes en el grupo de 30 mg, en comparación con solo el 8.3% en el grupo de 60 mg, tenía depuración de creatinina ≤ 50 ml/min. Se notificaron antecedentes de enfermedad renal crónica en el 19.5% y el 51.6% de los pacientes que recibieron 60 mg y 30 mg, respectivamente. Los individuos de alto riesgo comprendían el 38.4% de la población total, con el 32.1% y el 58.9% de los que recibieron 60 mg y 30 mg, respectivamente. En general, el 10.6% de los pacientes se consideraron frágiles, y más de la mitad de ellos recibió 30 mg.

Una gran mayoría de los pacientes (77.8%) que recibieron edoxabán 30 mg, frente al 42.7% de aquellos que recibieron 60 mg, tenían 75 años o más. Los puntajes $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 4$ fueron más frecuentes en los individuos que recibieron edoxabán 30 mg (58.2%), en comparación con la dosis de edoxabán de 60 mg (31%).

Una mayor proporción de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular recibieron 30 mg. Se notificó EVC isquémico en el 6.9%, en comparación con el 5.6%, en los grupos de edoxabán de 30 mg y 60 mg, en orden respectivo, e infarto de miocardio en el 6.2%, frente al 3.7%, respectivamente. Asimismo, se documentaron con mayor frecuencia antecedentes de hemorragia con la dosis de 30 mg que con la de 60 mg (5.2% frente a 2.5%, respectivamente).

En este estudio hubo un porcentaje uniforme de pacientes de edad avanzada, con el 50.9% de ellos ≥ 75 años. La mayoría de los sujetos incluidos no recibían anticoagulación previa (75.1%), y más de la mitad tenían FA paroxística (53.6%). El uso de la dosis completa de 60 mg de edoxabán fue predominante (76.6%), pero entre los pacientes de alto riesgo y frágiles el uso de 30 mg fue mayor (58.9% y 56%, respectivamente). Para la aleatorización en el ENGAGE AF-TIMI 48, se requirió un puntaje CHADS₂ de 2 o más, mientras que la indicación aprobada por la *European Medicines Agency* (EMA) requiere solo un puntaje de 1. Por tanto, se diseñó el ETNA-AF-Europe para proporcionar información de seguridad adicional sobre el uso de edoxabán en la atención de rutina.

Los datos demográficos y las características basales de los pacientes del ETNA-AF-Europe fueron, en general, similares a los incluidos en la cohorte europea del ENGAGE AF-TIMI 48, si bien hubo algunas diferencias notables. Los puntajes promedio de CHADS₂ y CHA₂DS₂-VAsC fueron considerablemente más bajos en el registro ETNA-AF-Europe que en el ensayo ENGAGE AF-TIMI, y los pacientes presentaron con mayor frecuencia FA paroxística.

Los enfermos que reciben edoxabán en la atención rutinaria fueron un poco mayores que los inscritos en el ensayo ENGAGE AF-TIMI 48. La población del ETNA-AF-Europe tenía riesgo de hemorragia más elevado que los registrados en los países correspondientes en el ENGAGE AF-TIMI 48, con puntajes promedio HAS-BLED de 2.5 y 1.6 en el ETNA-AF-Europe y el ENGAGE AF-TIMI 48, respectivamente. La población del ETNA-AF-Europe tuvo una depuración de creatinina ligeramente menor y mayor proporción de pacientes con enfermedad renal crónica. Estos hallazgos respaldan la suposición general de que los pacientes con mayor riesgo están infrarrepresentados en los ensayos de fase III.

En el ETNA-AF-Europe, el puntaje promedio de CHA₂DS₂-VAsC informado por el investigador fue más alto que el puntaje calculado, mientras que la puntuación promedio HAS-BLED informada por el investigador fue más baja que la puntuación calculada. Estos hallazgos sugieren que los médicos pueden haber sobrestimado el riesgo de EVC y subestimado el riesgo de hemorragia en la población del ETNA-AF-Europe.

En la práctica clínica habitual, se observa con frecuencia que los ACOD se prescriben en dosis más bajas, a pesar de no cumplir los criterios de reducción de dosis. No todos los pacientes recibieron la dosis de acuerdo con la indicación, aproximadamente el 16% recibió una dosis no indicada, con el 7.5% de

los pacientes que recibió 30 mg en lugar de los 60 mg recomendados, y el 8.6% que recibió 60 mg en lugar de los 30 mg recomendados.

El edoxabán se utiliza predominantemente en la práctica habitual en pacientes de edad avanzada con FA, la mayoría de los cuales no recibían anticoagulación previa, y la dosis se ajusta a las recomendaciones. La población inscrita en el ETNA-AF-Europe fue similar a la incluida en el ENGAGE AF-TIMI-48. Las diferencias entre las poblaciones incluyen edad ligeramente superior, más pacientes con FA paroxística, puntaje CHA₂DS₂-VAsC más bajo, mayor riesgo de hemorragia, menos comorbilidades cardiovasculares y más insuficiencia renal en el estudio ETNA-AF-Europe.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/166278



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Autoevaluaciones de la lectura

Los informes destacados se acompañan con preguntas y diversas opciones de respuestas. Las respuestas correctas debidamente fundamentadas se alojan en sector homónimo de esta misma página.

TM Nº	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Respecto a las interacciones farmacológicas entre fármacos que se utilizan como tratamiento contra el SARS-CoV-2 y agentes antitrombóticos, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?	A) Los fármacos antirretrovirales, como lopinavir/ritonavir, no tienen efectos con el citocromo CYP3A4, por lo que no es necesaria ninguna precaución con los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). B) Los fármacos antirretrovirales, como lopinavir/ritonavir, son potentes estimuladores del citocromo CYP3A4, por lo que pueden aumentar la concentración de los ACOD. C) Los fármacos antirretrovirales, como lopinavir/ritonavir, son potentes estimuladores del citocromo CYP3A4, por lo que pueden disminuir la concentración de los ACOD. D) Los fármacos antirretrovirales, como lopinavir/ritonavir, son potentes inhibidores del citocromo CYP3A4, por lo que pueden aumentar la concentración de los ACOD. E) Los fármacos antirretrovirales, como lopinavir/ritonavir, son potentes inhibidores del citocromo CYP3A4, por lo que pueden disminuir la concentración de los ACOD.
2	Respecto al metabolismo y el mecanismo de transporte de los anticoagulantes orales, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?	A) Debido a la eliminación renal, es necesario ajustar la dosis de rivaroxabán, apixabán y edoxabán en caso de insuficiencia renal. B) El metabolismo del betrixabán es enteramente hepático, por lo que no se debe administrar en caso de insuficiencia hepática moderada a grave. C) Debido a la falta de eliminación renal, no es necesario ajustar la dosis de rivaroxabán, apixabán y edoxabán en caso de insuficiencia renal. D) En todos los anticoagulantes orales directos, la unión a proteínas es baja. E) Debido al metabolismo hepático libre del sistema enzimático CYP450, no se esperan interacciones farmacológicas importantes con antivirales.
3	Respecto del puntaje CHA ₂ DS ₂ -VASc, ¿a cuál de las siguientes variables le adjudica 2 puntos?	A) Edad menor de 65 años. B) Edad entre 65 y 74 años. C) Edad de 75 años o más. D) Antecedentes de diabetes. E) Sexo femenino.
4	Con respecto al mecanismo de acción de los anticoagulantes orales directos, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?	A) El edoxabán es un inhibidor del factor Xa similar al apixabán y al rivaroxabán. B) El edoxabán es un inhibidor del factor Xa similar al apixabán y al dabigatrán. C) El edoxabán es un inhibidor del factor IIa similar al apixabán y al rivaroxabán. D) El edoxabán es un inhibidor del factor IIa similar al apixabán y al dabigatrán. E) El edoxabán es un inhibidor del factor Xa similar al apixabán, al rivaroxabán y al dabigatrán.
5	¿Cuál es la dosis recomendada de edoxabán en los pacientes con fibrilación auricular?	A) Todos los pacientes deberían recibir 100 mg/día. B) Todos los pacientes deberían recibir 50 mg/día. C) 100 mg/día, con una dosis reducida de 50 mg/día en pacientes seleccionados. D) 80 mg/día, con una dosis reducida de 40 mg/día en pacientes seleccionados. E) 60 mg/día, con una dosis reducida de 30 mg/día en pacientes seleccionados.

Respuestas correctas

TM Nº	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Los fármacos antirretrovirales, como lopinavir/ritonavir, son potentes inhibidores del citocromo CYP3A4, por lo que pueden aumentar la concentración de los ACOD.	Los fármacos antirretrovirales, como lopinavir/ritonavir, son potentes inhibidores del citocromo CYP3A4, por lo que pueden aumentar la concentración de los ACOD, fundamentalmente rivaroxabán y apixabán, así como de ticagrelor, lo que desaconseja su uso.	D
2	Debido a la eliminación renal, es necesario ajustar la dosis de rivaroxabán, apixabán y edoxabán en caso de insuficiencia renal.	Con la excepción del betrixabán, los inhibidores del Fx _a sufren metabolismo hepático a metabolitos predominantemente inactivos. La eliminación renal del rivaroxabán, el apixabán y sus metabolitos, es significativa; sin embargo, el betrixabán se elimina predominantemente por heces. Es necesario ajustar la dosis de rivaroxabán, apixabán y edoxabán en caso de insuficiencia renal, mientras que su uso debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Todos tienen perfiles de unión a proteínas plasmáticas de moderados a altos. Todos los inhibidores directos del Fx _a se asocian potencialmente con interacciones farmacológicas importantes, porque se metabolizan por las enzimas CYP450 hepáticas o son sustratos de la glucoproteína P.	A
3	Edad de 75 años o más.	El puntaje CHA ₂ DS ₂ -VASc asigna 1 punto para la edad entre 65 y 74 años, el sexo femenino y la presencia de hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular o infarto de miocardio previo, y 2 puntos para la edad de 75 años o más y al antecedente de evento vascular cerebral/ataque isquémico transitorio/tromboembolismo.	C
4	El edoxabán es un inhibidor del factor Xa similar al apixabán y al rivaroxabán.	El edoxabán es un inhibidor del factor Xa similar al apixabán y al rivaroxabán, mientras que dabigatrán es un inhibidor del factor IIa (trombina).	A
5	60 mg/día, con una dosis reducida de 30 mg/día en pacientes seleccionados.	El edoxabán es un inhibidor directo, reversible, altamente selectivo, de una vez al día, del factor Xa. La dosis recomendada es de 60 mg/día, con una dosis reducida de 30 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina entre 15 y 50 ml/min), bajo peso corporal (< 60 kg) o uso concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P.	E

Estimado Dr. (a)
MENARINI MÉXICO, pone a su
disposición



Lixiana[®]
edoxaban



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



Reg. No. 017M2020 SSA IV

 **MENARINI**
MÉXICO

Tratamiento a la medida de su paciente hipertenso con base en **Olmesartán** ^(1,2)



1 vez
al día ^(3,4,5,6)

Árbol Olmesartán Menarini México

Openvas[®]

Olmesartán

Olmesartán	Tabletas
20 mg	14
40 mg	14

Openvas Co[®]

Olmesartán - Hidroclorotiazida

Olmesartán	HCTZ	Tabletas
20 mg	12.5 mg	28
40 mg	12.5 mg	14 y 28

Maxopress[®]

Olmesartán - Amlodipino

Olmesartán	Amlodipino	Tabletas
40 mg	5 mg	14
40 mg	10 mg	14

Avirena[®]
Olmesartán / Amlodipino / Hidroclorotiazida

Olmesartán	Amlodipino	HCTZ	Tabletas
20 mg	5 mg	12.5 mg	28
40 mg	5 mg	12.5 mg	14 y 28
40 mg	10 mg	12.5 mg	14 y 28



IPPA Openvas



IPPA Openvas Co



IPPA Maxopress



IPPA Avirena

IPPA Openvas: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/openvas.html>

IPPA Openvas Co: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/openvasco.html>

IPPA Maxopress: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/maxopress.html>

IPPA Avirena: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/avirena.html>

MENARINI
MÉXICO

1. Volpe M, et al. Triple Combination Therapies Based on Olmesartan: A Personalized Therapeutic Approach to Improve Blood Pressure Control. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. Published online 12 Junio 2017 2. Volpe M, et al. Personalised Single-Pill Combination Therapy in Hypertensive Patients: An Update of a Practical Treatment Platform. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017;24:463-472. 3. Openvas[®] IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 004M2012 SSA IV Clave 183300415N0107. 4. Openvas Co[®] IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 005M2012 SSA IV Clave 193300415U0005. 5. Maxopress[®] IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 119M2012 SSA IV Clave 163300423B0092. 6. Avirena[®] IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 451M2015 SSA IV Clave 183300415N0106.

Código del material: MCP-MX-OLME-AMP-1-2020 No. Entrada SSA: 203501202C0034