
Monografía
PIXAR
APIXABAN

Índice

Resumen	4
Enfermedades tromboembólicas	5
Problema clínico: Fibrilación auricular	5
Estrategias de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular	7
Problema clínico: Trombosis venosa	8
Estrategias de anticoagulación en pacientes con trombosis venosa	10
Resumen de las características del Apixabán	11
Indicaciones de Apixaban	12
Posología de Apixaban	12
Situaciones especiales con Apixaban	12
Estudios pivotaes con Apixabán	13
Fibrilación Auricular: Estudio Averroes	14
Fibrilación Auricular: Estudio Aristotele	14
Condiciones especiales: Estudio Emanate	16
Condiciones especiales: Estudio Augustus	16
Condiciones especiales: Insuficiencia renal	17
Trombosis venosa profunda / tromboembolismo pulmonar:	18
Prevencción del TV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Estudios Advance 2 y 3	
Tratamiento de la TV/TEP. Estudio Amplify	20
Tratamiento de la TV/TEP. Estudio Amplify-Ext	21
Población especial: TVP y cancer	22
TVP y cancer: Estudio Caravaggio	23
Complicaciones hemorrágicas de la anticoagulación	23
La importancia de bioequivalencia para medicamentos similares	24
Bioequivalencia de Pixar (Apixaban) – Eurofarma	25
Bibliografía	27

Resumen

Apixaban es un potente y seguro anticoagulante, su mecanismo de acción es la inhibición oral directa del Factor Xa.

Se administra por vía oral, dos veces al día, presenta pocas interacciones farmacológicas y no requiere monitoreo rutinario de la coagulación.

Está aprobado para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y del embolismo sistémico en pacientes adultos con FA no valvular, además para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso (TV), incluso la prevención de TV en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Apixaban presenta un amplio programa de estudios clínicos, que evidencian una alta eficacia y con niveles de seguridad excelentes al compararlos con los históricos tratamientos anticoagulantes.

En un análisis combinado de más de 8.400 pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo total de cadera o rodilla (Estudios ADVANCE 2 y 3), la eficacia de Apixaban, fue superior a la de enoxaparina en la reducción de la incidencia del TV sintomático, más mortalidad por cualquier causa, con igual perfil de seguridad.

En pacientes con trombosis venosa profunda (TVP), que recibieron 10 mg de Apixaban dos veces al día durante una semana seguidos luego con 5 mg dos veces al día, fue tan eficaz como la enoxaparina seguida de un antagonista de la vitamina K (AVK). (estudio AMPLIFY).

El tratamiento extendido a los pacientes que completaron el tratamiento inicial, evidenció una menor tasa de recurrencia de TV o embolismo pulmonar (TEP) y un sangrado no significativo. (Estudio AMPLIFY-EXT)

En pacientes con FA, el tratamiento con Apixaban disminuyó la incidencia anual del punto final principal, ACV o embolia periférica, comparado al tratamiento con AVK, no sólo no fue inferior, sino superior, con un descenso del ACV hemorrágico del 48%. (Estudio ARISTOTLE).

El control de la función renal es fundamental en el seguimiento de los pacientes bajo tratamiento con Apixaban. En pacientes con creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl, asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, es necesaria una reducción de la dosis de Apixaban, de 2,5 mg dos veces al día. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis.

Enfermedades tromboembólicas

La trombosis es el proceso por el que se genera un coágulo dentro de un vaso o cavidad arterial o venosa y puede producir obstrucción o desprendimientos del mismo, llamadas embolias.

Los trastornos tromboembólicos venosos y arteriales son una causa significativa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.

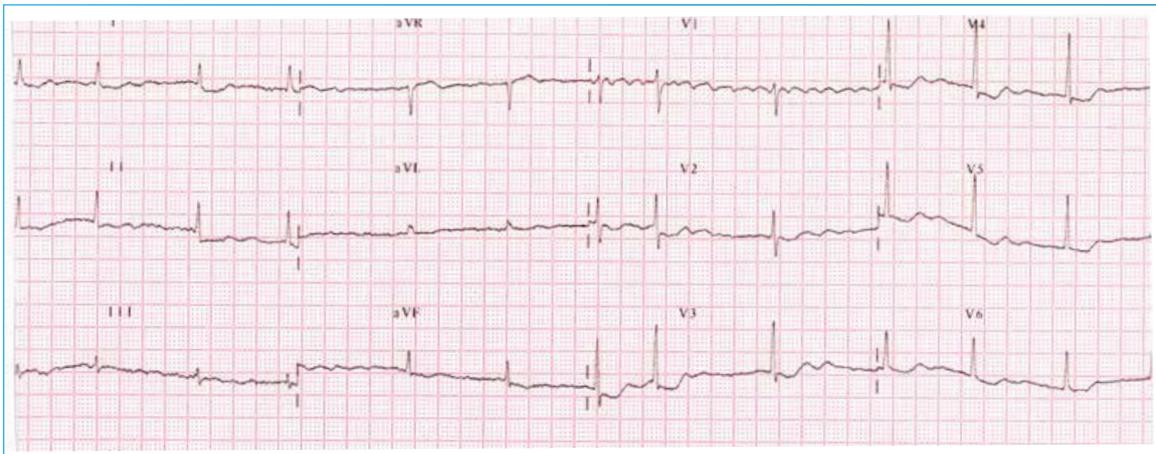
Dos de los trastornos tromboembólicos más frecuentes son:

- El trombo dentro de la aurícula izquierda del corazón, secundario a una fibrilación auricular (FA) y cuya consecuencia más dramática es la embolia cerebral, ocasionando un accidente cerebro vascular (ACV)
- El tromboembolismo venoso (TV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP)

Fibrilación Auricular (FA)

La FA es la arritmia sostenida más frecuente en clínica y su prevalencia se ha incrementado con el aumento de las expectativas de sobrevida. (1)

Es una taquiarritmia supraventricular con activación auricular no coordinada, que provoca disfunción mecánica de ambas aurículas. El ritmo irregular se debe a una rápida y abrumadora cantidad de impulsos eléctricos emanados del miocardio auricular que llegan al nodo aurículo-ventricular conduciéndolos en forma variable (dependiendo de las propiedades electrofisiológicas del nodo AV y el balance entre el tono simpático y parasimpático). (2)



La pérdida de la contracción auricular puede disminuir marcadamente el volumen minuto, particularmente cuando el llenado ventricular diastólico está disminuido, como por ejemplo en una estenosis mitral, hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica o cardiomiopatía restrictiva.

Además, la pérdida de la contractilidad del músculo auricular condiciona un fenómeno hemodinámico y una estasis que ocasiona la formación de un trombo intraauricular. Sumado a lo anterior la FA se asocia a un estado de hipercoagulabilidad, confirmado por la determinación de distintos marcadores sanguíneos como el complejo trombina-antitrombina, p selectina, factor von Willebrand y otros. (3,4)

Es la arritmia sostenida más prevalente, afecta aproximadamente de 1,5 al 2% de la población general, principalmente a la población más añosa (menos del 1% en pacientes menores de 60 años y mayor a 12 % en pacientes entre 75 a 84 años) asociado a un considerable aumento de la morbilidad y mortalidad.

La presencia de fibrilación auricular se asocia con mayor riesgo de eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca, y mortalidad precoz. (5)

La FA no valvular incrementa casi 5 veces el riesgo de presentar un ACV, independientemente de que se trate de una forma paroxística, persistente o permanente. El riesgo anual de ACV oscila entre 4.5 y 13%, según las comorbilidades.

Se estima que el 15% de todos los ACV isquémicos se deben a una FA, proporción que aumenta con la edad, asociándose además con otras localizaciones de embolia arterial y con menor calidad de vida. (6)

La incidencia de ACV atribuible a la FA auricular aumenta de 1,5% en individuos de 50 - 59 años al 23,5% (1 de cada 4) en aquellos de 80 - 89 años, demostrando el papel progresivo con la edad no sólo por la mayor incidencia de FA sino con el riesgo progresivamente mayor que la edad confiere. (7)

En estudios longitudinales se reconoció también mayor incidencia de ACV silente en estos pacientes. Se ha postulado que esta arritmia sería responsable del 25% de los ACV criptogénicos. (8)

La presencia de FA se ha asociado además con mayor deterioro de las funciones cognitivas (OR 1,7; IC 95%: 1,2 - 2,5), duplicando el riesgo de demencia (OR: 2,3; IC 95%: 1,4 - 3,7).

La relación entre FA e insuficiencia cardíaca se conoce de larga data, pudiendo desencadenar un cuadro clínico de nuevo, descompensar un paciente con cardiopatía subyacente, marcando peor pronóstico.

La FA también aumenta el riesgo de muerte prematura, habitualmente de causa cardiovascular. El estudio de Framingham al cabo de un seguimiento de 40 años reportó mayor riesgo de muerte para aquellos con FA estimando un OR 1,5 (IC 95%: 1,2-1,8) para hombres y 1,9 (IC 95%: 1,5-2,2) para mujeres. (9)

Trombo en la orejuela de la aurícula izquierda

Anatomía patológica

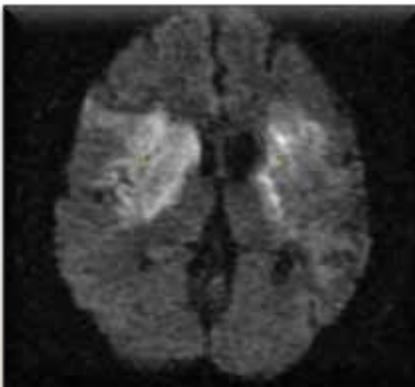


Ecocardiografía

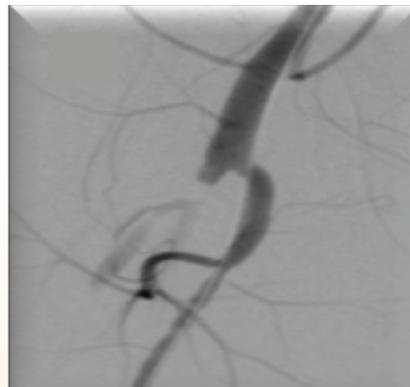


Embolia

Cerebral



Arterial periférica



La complicación más temida, es la embolia. La estasis de la circulación sanguínea y la activación de la coagulación puedan generar trombos, especialmente en la orejuela izquierda (aproximadamente en el 90%), y dar lugar a embolias sistémicas. Nueve de cada diez embolias sistémicas comprometen la circulación cerebral.

Estrategias de anticoagulación en pacientes con FA

La anticoagulación es el método de elección para prevenir este lamentable desenlace. A través de datos obtenidos de grandes registros clínicos, se han construido puntajes de riesgo para orientar el tratamiento en pacientes con FA y probable ACV, el más utilizado por su simpleza es el score CHADS₂-Vasc, que incluye:

- Historia de ACV previo (2 puntos)
- Edad mayor a 75 años (2 puntos)
- Hipertensión arterial (1 punto)
- Insuficiencia cardíaca (1 punto)
- Diabetes (1 punto)
- Edad entre 65 y 74 años (1 punto)
- Sexo femenino (1 punto)
- Antecedente de enfermedad vascular (1 punto)

Score CHA₂DS₂-VAsc y riesgo de ACV

Item	Puntos		CHA ₂ DS ₂ -VAsc	1-año frecuencia ACV
ACV previo TIA o embolismo sistémico	2	Suma de puntos	9	23.64%
Edad ≥75 años	2		8	22.38%
Insuficiencia cardíaca congestiva (Fey ≤40%)	1		7	21.50%
Hipertensión	1		6	19.74%
Diabetes mellitus	1		5	15.26%
Edad 65–74 años	1		4	9.27%
Género femenino	1		3	5.92%
Enfermedad vascular	1		2	3.71%
			1	2.01%
			0	0.78%

Llegando de a un puntaje máximo de 9. (10)

Se observa un aumento progresivo del riesgo de sufrir un ACV y de la necesidad, reconocida en guías internacionales, de administrar anticoagulantes orales con puntajes mayores a 2 en el hombre y 3 en la mujer.

Trombosis venosa (TV)

Se define como la formación de un trombo en algún sector del sistema venoso. La tríada de hipercoagulabilidad, estasis y daño en la pared endotelial fue descrita por Virchow como la base fisiopatológica de la trombosis.

Su incidencia varía según distintas series, se estima un episodio cada mil personas por año en todo el mundo, cifra que se incrementa con la edad y ante la presencia de factores predisponentes (edad avanzada, obesidad, cirugía reciente, cáncer activo, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, enfermedad vascular cerebral con limitación en la movilidad o parálisis, estados protrombóticos, síndrome antifosfolípido, viajes prolongados, embarazo, anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal). (11)

Puede afectar tanto al sistema superficial como al profundo (TVP), y es más frecuente en miembros inferiores. Los síntomas de TVP incluyen dolor, tensión y edema, aunque frecuentemente su curso es asintomático siendo sus complicaciones la manifestación inicial. La sospecha clínica es fundamental en pos de realizar el diagnóstico.

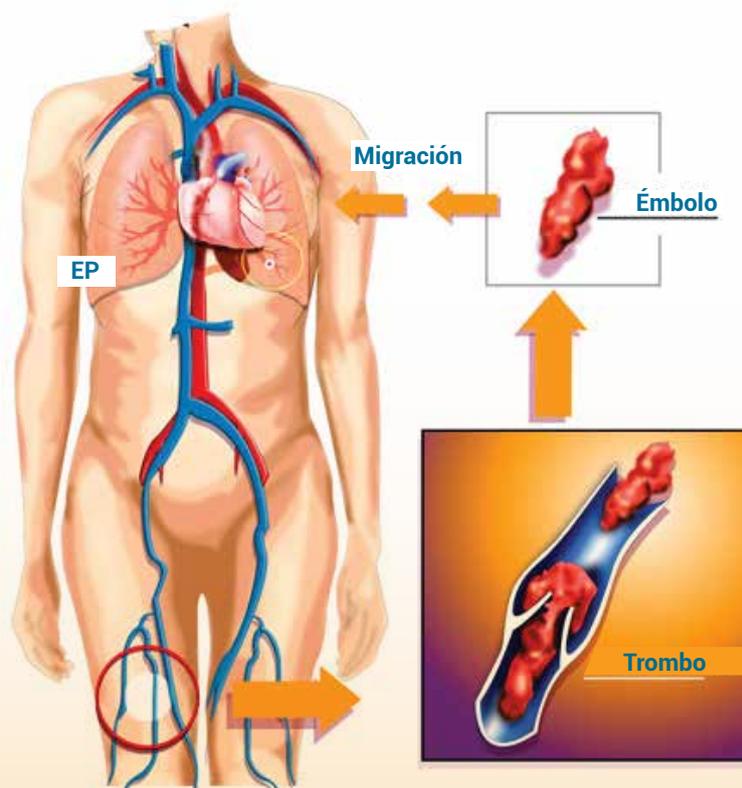
La TVP es el tercer trastorno cardiovascular más común (después de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular). La TVP es responsable de aproximadamente el 10% de las muertes intrahospitalarias. (12)

Se estima que en EEUU y Europa cada año se presentan más de 1,6 millones de eventos tromboembólicos venosos sintomáticos, sin embargo, la mayoría de estos eventos no se diagnostican.

Incluso luego de un tratamiento exitoso, al alta hospitalaria se siguen presentando episodios recurrentes de TVP y pueden causar morbimortalidad. El riesgo acumulativo de TVP recurrente aumenta del 11% al año al 29% a los 5 años y al 40% a los 10 años.

El síndrome post-trombótico se produce como consecuencia de la insuficiencia valvular remanente crónica, asociada a un incremento en las presiones venosas distales al sitio de obstrucción, genera un gran impacto en términos de calidad de vida.

Tromboembolismo venoso



El tromboembolismo pulmonar (TEP)

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una de las complicaciones más temidas por ser un cuadro potencialmente fatal. (13)

Constituye un cuadro clínico generado por la obstrucción de una arteria pulmonar. Puede ser desencadenado por la migración de una TVP, su incidencia es alta y representa la tercera causa de muerte de origen cardiovascular. Más allá del evento agudo, también pueden tener repercusiones crónicas como la hipertensión pulmonar o el TEP recurrente.

Su forma de presentación es variada: puede cursar de manera asintomática o presentar síntomas como disnea, dolor torácico, síncope o en los casos más graves descompensación hemodinámica. El examen físico suele ser poco específico, evidenciando en algunos casos signos de TVP. Es por eso que la sospecha clínica representa un pilar para su diagnóstico.

En pacientes con disnea súbita y desaturación con factores de riesgo para TVP (inmovilización prolongada, enfermedad oncológica, estados protrombóticos) pensar en TEP es mandatorio.

Se debe recordar que, ante cuadros clínicos sugerentes, su sola sospecha avala el inicio de la terapéutica anticoagulante.

Enfermedad tromboembólica

Complicaciones

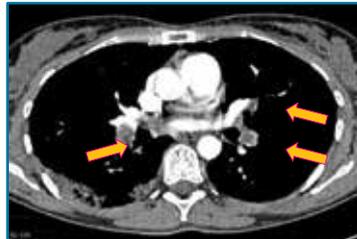
Recurrencia del TEV



Síndrome postrombótico



Embolia pulmonar



Hipertensión arterial pulmonar



Estrategias de anticoagulación en pacientes con TVP

La profilaxis para TVP resulta esencial para prevenir estos eventos, incluyendo estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como la deambulacion precoz y medias elásticas de compresión.

La anticoagulación está orientada a prevenir la extensión del trombo, la recurrencia, así como las complicaciones asociadas a la TVP, y la misma debe iniciarse ante la sospecha clínica.

Tradicionalmente se han usado las heparinas de bajo peso, así como las no fraccionadas, como puente al tratamiento efectivo con antagonistas de la vitamina K (AVK). En los últimos años se compararon los anticoagulantes orales directos demostrando no ser inferiores para la recurrencia de TVP, con resultados similares e incluso superiores en términos de sangrado cuando se los comparó con AVK.

La duración mínima del tratamiento anticoagulante es de 3 meses. La elección de una terapia extendida estará dada por 3 factores: el riesgo de recurrencia sin tratamiento, el riesgo de sangrado y la elección del paciente. (11)

El tratamiento anticoagulante constituye una de las piedras angulares en la cardiología y su importancia radica en la gravedad de las repercusiones que la trombosis representa.

Los AVK, como warfarina y acenocumarol, han constituido por muchos años el principal recurso utilizado para el tratamiento anticoagulante oral.

La dosificación de los AVK se evalúa determinando el tiempo de protrombina y a través de este calculando el INR (international normalized ratio), que debe ser monitoreado periódicamente. Así se ha demostrado que la anticoagulación oral óptima se obtiene alcanzando un INR entre 2 y 3 y además alcanzar en promedio mayor al 60% de las distintas determinaciones para lograr una protección efectiva de embolias sistémicas (TRT).

Los AVK tienen limitaciones importantes derivadas de su interacción con la dieta y con diversos medicamentos que se administran a los pacientes.

Estos quedan expuestos a pérdida de eficacia o a riesgos de sangrado y requieren constantes ajustes de dosificación y con ello de controles más frecuentes de INR.

Al mismo tiempo las comorbilidades asociadas que tienen los pacientes también conspiran para mantener un TRT óptimo. Entre estas destacan la insuficiencia cardíaca y la diabetes como factores que contribuyen a un TRT sub óptimo y fluctuante. (14)

Por estas razones es que existe la necesidad de contar con anticoagulantes orales más seguros y eficaces que puedan disminuir los riesgos inherentes a este tipo de tratamiento y que hagan posible que se trate con éxito a un mayor porcentaje de pacientes.

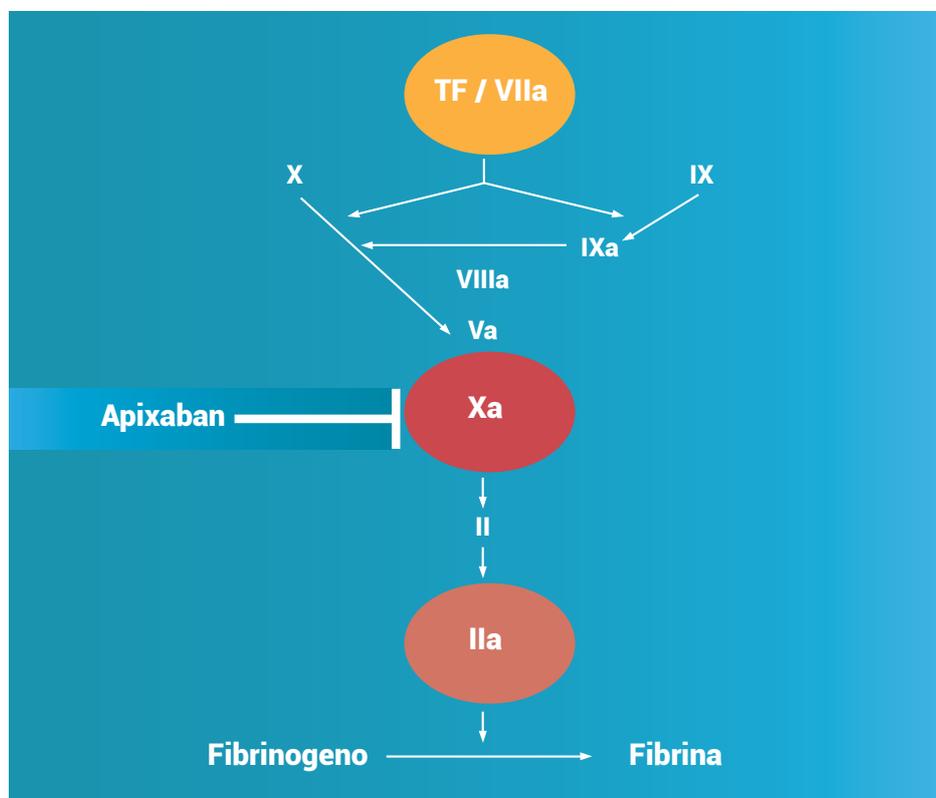
- Se pueden administrar en una dosis fija
- No requieren monitoreo del INR
- Tienen menos interacción con la dieta y medicamentos
- Alcanzan un efecto terapéutico muy rápido, entre dos a cuatro horas después de su ingesta
- Tienen un mejor perfil de seguridad en cuanto a riesgo de hemorragia intracraneana (HIC)

Resumen de las características del Apixaban

Los nuevos anticoagulantes directos (NOAC) ofrecen ventajas comparativas respecto a los AVK: Apixaban es un nuevo anticoagulante oral que actúa como inhibidor directo y selectivo del factor de coagulación Xa libre y unido al coágulo.

También inhibe la actividad de la protrombinasa, de forma que prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de protrombina. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre. Inhibe tanto la formación de trombina como la formación de trombos. No inhibe directamente la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos significativos sobre la función plaquetaria. (15)

Efecto del Apixaban



Apixaban presenta:

- Una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 50% para dosis de hasta 10 mg.
- Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (Cmax) 3 a 4 horas después de tomar el comprimido.
- La ingesta de alimentos no afecta el AUC ni la Cmax de apixaban a dosis de 10 mg, por lo que puede tomarse con o sin alimentos.
- La unión a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 87%.
- El volumen de distribución es de aproximadamente 21 litros.
- Tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas, con 27% de depuración renal.

Indicaciones de Apixaban

Apixaban está aprobado para:

- Prevención de eventos de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de sustitución de cadera o rodilla.
- Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no-valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad \geq 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (\geq Clase 2 escala NYHA).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

Posología de Apixaban

La posología de Apixaban es variable de acuerdo con cada indicación.

Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La dosis recomendada de apixaban es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día. La dosis inicial se debe tomar de 12 a 24 horas después de la cirugía:

- Cirugía de sustitución de cadera: La duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.
- Cirugía de sustitución de rodilla: La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

Prevención del ACV y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV)

La dosis recomendada de apixaban es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral, a largo plazo. Reducción de dosis: La dosis recomendada de apixaban es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP

La dosis recomendada de apixaban para el tratamiento de la TVP aguda y el tratamiento de la EP es de 10 mg dos veces al día por vía oral, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día por vía oral. De acuerdo con las guías médicas disponibles, la duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización).

La dosis recomendada de apixaban para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral.

Situaciones especiales con Apixaban

Cambio de tratamiento

Se puede realizar el cambio de tratamiento de los anticoagulantes parenterales al apixaban (y viceversa) en la próxima dosis programada. Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Apixaban

Cuando cambie el tratamiento de antagonistas de la vitamina K (AVK) a Apixaban, discontinúe el tratamiento con Warfarina u otro tratamiento con AVK e inicie el tratamiento con Apixaban cuando el INR sea < 2 .

Cambio de tratamiento con Apixaban a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Cuando cambie el tratamiento con Apixaban a tratamiento con AVK, continúe con la administración de Apixaban durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de Apixaban con AVK, mida el INR antes de la próxima dosis programada

de Apixaban. Continúe la coadministración de Apixaban y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis en pacientes con FA, como la descrita anteriormente.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones: no es necesario un ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis en pacientes con FA, como la descrita anteriormente.

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-29 ml/min) aplican las siguientes recomendaciones:

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: Apixaban se debe usar con precaución
- Para la prevención del ACV y la embolia sistémica en pacientes con FANV: los pacientes deben recibir una dosis menor de Apixaban, de 2,5 mg dos veces al día.

En pacientes con clearance de creatinina < 15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto no se recomienda Apixaban.

Estudios pivotaes con Apixaban

Apixaban ha sido testado en múltiples estudios clínicos, los cuales evidenciaron su alta eficacia y seguridad.

Los principales escenarios clínicos estudiados son:

- Fibrilación auricular/aleteo auricular
- Trombosis venosa profunda / tromboembolismo pulmonar
- Prevención de TV en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

Fibrilación Auricular

Estudio Averroes

Ensayo clínico, doble ciego, comparó Apixaban (5 mg 2 veces al día) frente a AAS (81-324 mg/día), con un diseño de superioridad, en 5.599 pacientes con FA que no podían ser tratados con un AVK o que se negaban a tomarlo.

La variable principal de eficacia fue la aparición de ACV (isquémico o hemorrágico) o embolismo sistémico.

El estudio se interrumpió prematuramente debido a una clara mayor eficacia de Apixaban frente a AAS, siendo el periodo de seguimiento medio de 1.1 año. (16)

Estudio Aristotle

Apixaban vs. warfarina en pacientes con FA, con 18.201 pacientes. Los criterios de inclusión fueron pacientes con FA y:

- Embolias o ACV previos o
- Factores de riesgo para embolias: edad avanzada, insuficiencia cardíaca o fracción de eyección baja, diabetes, hipertensión, coronariopatía.

Se asignaron en forma doble ciego Apixaban 5 mg dos veces por día vs. warfarina para alcanzar una RIN de entre 2 y 3. Se estableció un margen de no inferioridad de 1,42. La edad promedio fue de 70 años y el CHADS promedio, de 2,1. El TTR alcanzado fue del 62%.

La incidencia anual del punto final principal, ACV o embolia periférica, fue del 1.6% con warfarina y del 1.27% con Apixaban [RR 0,79 (0,66-0,95)], es decir, no sólo no inferior, sino superior con el nuevo tratamiento.

La incidencia anual de ACV hemorrágico fue del 0.47% con warfarina y del 0.24% con Apixaban [RR 0,51 (0,35-0,75)].

Resultado del estudio Aristotle

Eficacia

Resultados	Apixaban (n=9120)		Warfarina (n=9081)		HR con Apixaban (95% CI)	P
	N° pacientes	%/año	N° pacientes	%/año		
Variable primaria: ictus o embolismo sistémico	212	1.27	265	1.60	0.79 (0.66 - 0.95)	0,001 (n.i.) 0.01 (sp.)
Componentes de la variable principal						
Ictus	199	1.19	250	1.51	0.79 (0.65 - 0.95)	0.01
Ictus isquémico o de tipo incierto	162	0.97	175	1.05	0.92 (0.74 - 1.13)	0.42
Ictus hemorrágico	40	0.24	78	0.47	0.5 (0.35-0.75)	<0.001
Embolismo sistémico	15	0.09	17	0.10	0.8 (0.44 - 1.75)	0.70
Variables secundarias						
Muerte por cualquier causa	603	3.52	669	3.94	0,89 (0.80 - 0.998)	0.047
Otras						
Ictus, embolismo sistémico, o muerte por cualquier causa	752	4.49	837	5.04	0.89 (0.81 - 0,98)	0.02
Infarto de miocardio	90	0.53	102	0.61	0.88 (0.66 - 1,17)	0.37
Ictus, embolismo sistémico infarto de miocardio, o muerte por cualquier causa	810	4.85	906	5.49	0.88 (0.80 - 0.97)	0.01
Embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda	7	0.04	9	0.05	0.78 (0.29 - 2.10)	0.63

La incidencia de sangrado mayor fue del 3.09% con warfarina vs. el 2.13% anual con Apixaban [RR 0,69 (0,6-0,8)] y se redujo el sangrado total, y el sangrado mayor definido con los criterios de GUSTO y TIMI. El sangrado gastrointestinal fue del 0.86% con warfarina y del 0.76% anual con Apixaban, con una tendencia a la reducción no significativa.

En resumen, el Apixaban resultó superior a la warfarina en la prevención de ACV y embolias con menor tasa de sangrado global y mayor. (15)

Resultado del estudio Aristotle

Seguridad

N (% año)		HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Apixaban	Warfarina			
Variable principal				
Hemorragia grave				
327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60 a 0,80)	-1,5% (-2,1% a -0,9%)	66 (48 a 111)
Localización				
- Hemorragia intracraneal				
52 (0,33)	122 (0,80)	0,42 (0,30 a 0,58)	-0,8% (-1,1% a -0,5%)	129 (91 a 200)
- Hemorragia gastrointestinal				
105 (0,76)	119 (0,86)	0,88 (0,67 a 1,14)		
- Hemorragia otra localización				
275 (1,79)	340 (2,27)	0,79 (0,68 a 0,93)		135
Variable secundaria				
Hemorragia grave y/o no grave clínicamente relevante				
613 (4,07)	877 (6,01)	0,67 (0,61 a 0,75)	-2,9% (-3,7 a 2,1%)	34 (27 a 48)
Otros resultados				
Cualquier hemorragia				
2.356 (18,1)	3.060 (25,8)	0,71 (0,66 a 0,75)	-	13

Condiciones especiales

Pacientes con FA no anticoagulados en plan de cardioversión

Estudio Emanate

Apixaban vs Heparina/AVK en pacientes con FA no anticoagulados en plan de cardioversión. Estudio multicéntrico, prospectivo, que comparó Apixaban vs. heparina/AVK en este escenario. Incluyeron 1.500 pacientes con FA no anticoagulados (menos de 48 h de anticoagulación oral o parenteral) e indicación de cardioversión y los randomizaron a recibir Apixaban 5mg BID (o 2,5 mg BID si cumplían 2 de los siguientes requisitos: edad > 80 años, peso < 60kg o Creatinina > 1,5mg/dl) o tratamiento standard.

Si la cardioversión era inmediata se administraba una dosis inicial de Apixaban de 10mg (o 5mg para los pacientes con indicación de reducción de la dosis) 2 horas antes de la cardioversión.

Se realizó seguimiento a 30 días (98% de los pacientes) en busca de eventos embólicos o sangrados. La edad media fue de 64 años y el CHA2DS2VASc promedio fue de 2,4 en ambos grupos.

En cuanto a los resultados, no hubo eventos embólicos en el grupo Apixaban, mientras que 6 pacientes tratados con heparina/AVK sufrieron un ACV (5 isquémicos y uno hemorrágico), diferencia que resultó estadísticamente significativa (p= 0.0164).

En cuanto a la seguridad, en el grupo Apixaban 3 pacientes presentaron sangrados mayores, valor que se duplicó en el segundo grupo, sin diferencias en los sangrados no mayores clínicamente relevantes (11 vs. 13 pacientes). Se registraron 2 muertes en el grupo Apixaban y una en el grupo de tratamiento standard.

Los autores demostraron la eficacia y la seguridad del tratamiento con Apixaban en pacientes con FA no anticoagulados sometidos a cardioversión. (17)

Apixaban en FA y Síndrome Coronario Agudo (SCA)

Estudio Augustus

Ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado en el que se incluyeron 4614 pacientes que tuvieran necesidad de anticoagulación y que hubieran tenido un SCA o angioplastia requiriendo tratamiento con un inhibidor P2Y12 al menos 6 meses.

El estudio tuvo un diseño factorial 2x2, con una fase inicial abierta en la que se randomizaron los pacientes a recibir anticoagulación con 5 mg de Apixaban 2 veces al día (2.5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados) o AVK para mantener un INR entre 2 y 3. Cada uno de estos grupos era posteriormente asignado en otra fase doble ciego a recibir antiagregación con 100 mg de AAS al día o placebo. Seguidos durante 6 meses. El objetivo primario del estudio fue un objetivo de seguridad que incluyó el sangrado mayor o el sangrado menor clínicamente relevante y los objetivos secundarios fueron de eficacia: muerte u hospitalizaciones y muerte o eventos isquémicos (ictus, IAM, trombosis del stent o necesidad de revascularización urgente).

La edad media fue de 70.7 años, un 37 % tuvieron un SCA tratado con angioplastia y un 23.9% fueron manejados médicamente. El CHADS2VAS2DS2 medio fue de 4 y el HASBLED medio de 3.

El inhibidor P2Y12 más utilizado fue clopidogrel en el 92.5% de los casos.

Los resultados, en cuanto al objetivo primario de seguridad, se observaron tasas de sangrado mayor o menor clínicamente relevante de 14.7% en el grupo tratado con AVK frente al 10% en el grupo de apixaban (31 % de reducción de sangrados) y, comparando los brazos de aspirina frente a placebo un 16.1 % y un 9 % respectivamente.

Cuando se compararon las 4 posibles combinaciones de tratamiento (AVK+ AAS, Apixaban + AAS, AVK + placebo y Apixaban + placebo) se observó que la combinación con mayor tasa de eventos hemorrágicos fue la de AVK + AAS (18.7%) y la de menos sangrado Apixaban + placebo (7.3%). Comparando estas dos últimas, se observó un 11.4% de reducción de riesgo absoluto (NNT 9).

Al analizar el objetivo secundario de muerte u hospitalizaciones, Apixaban mostró menor número de eventos en el seguimiento (23.5% frente a AVK un 27.4%), sin observarse diferencias en eventos entre los pacientes tratados o no con AAS.

No hubo diferencias en la incidencia global de ictus ni al comparar los anticoagulantes ni entre los pacientes que recibieron aspirina o placebo.

Los resultados de este trabajo nos permiten concluir que en la cohorte de pacientes con FA y SCA o angioplastia reciente, el régimen antitrombótico de Apixaban + inhibidor P2Y12 sin AAS reduce el sangrado y las hospitalizaciones sin aumento de eventos isquémicos comparado con las pautas que incluyen AVK, AAS o ambos. (18)

Insuficiencia renal

La enfermedad renal crónica afecta a millones de personas en el mundo. Estas personas tienen más riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular y de FA cuando se les compara con los que tienen la función renal normal o casi normal. En las personas con enfermedad renal avanzada la prevalencia de FA se incrementa 10 veces más. (19)

En la mayoría de estudios se excluyen a los pacientes con filtrados glomerulares menores de 30 ml/min con excepción del estudio ARISTOTLE el cual incluyó pacientes con filtrados glomerulares entre 25 y 30 ml/min.

El análisis de este subgrupo fue de 269 pacientes que cumplían este requisito, de estos 136 recibieron Apixaban y 133 warfarina. La edad media fue de 81 años. La depuración de creatinina media fue de 27.5 ml/minuto. El CHA2DS2-VASc medio fue de 4.8.

Apixaban resultó en menor riesgo relativo de hemorragia mayor comparado con warfarina con un hazard ratio de 0.34 (95%IC 0.14 -0.8). No hubo hemorragias intracraneales en el grupo de Apixaban y 4 pacientes del grupo de warfarina presentaron hemorragia intracraneal.

La prevención del embolismo fue similar entre Apixaban y warfarina. (20)

En resumen, entre los 269 pacientes tratados con Apixaban hubo 4.39 hemorragias mayores por 100 pacientes años y 13.3 hemorragias mayores en grupo de warfarina.

La Food and Drug administration en Estados Unidos ha aprobado el uso de Rivaroxaban y Apixaban en los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, aunque en el caso de rivaroxabán no hay datos de seguridad ni de eficacia clínica.

Existen estudios con Apixaban en pacientes con hemodiálisis, pero con muestras pequeñas que sugieren que la dosis de 2.5 mg dos veces al día debe ser la máxima dosis en estos pacientes.

RECOMENDACIONES:

En pacientes con FA y **creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl**, asociada a **edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg**, es necesaria una **reducción de la dosis de apixabán, de 2,5 mg dos veces**. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis.

Trombosis venosa profunda / Tromboembolismo pulmonar

El programa clínico de Apixaban se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad en la prevención de los eventos de TV en un amplio rango de pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Estudios Advance 2 y 3

Prevención del TV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla
Programa ADVANCE

Eficacia

Estudio	ADVANCE - 3 (cadera)			ADVANCE - 2 (rodilla)		
Tratamiento de estudio	Apixaban 2,5 mg po	Enoxaparina 40 mg sc	valor-p	Apixaban 2,5 mg po	Enoxaparina 40 mg sc	valor-p
Dosis	dos veces	una vez al día		dos veces	una vez al día	
Duración del tratamiento	al día 35 \pm 3 d	35 \pm 3 d		al día 12 \pm 2 d	12 \pm 2 d	
Número de eventos de TEV totales/muertes por cualquier causa						
Número de acontecimientos/ sujetos	27/1.949	74/1.917	< 0,0001	147/976	243/997	< 0,0001
Índice de acontecimientos	1,39 %	3,86 %		15,06 %	24,37%	
Riesgo relativo 95 % IC	0,36 (0,22; 0,54)			0,62 (0,51; 0,74)		
TEV Mayor						
Número de acontecimientos/ sujetos	10/2.199	25/2.195	0,0107	13/1.195	26/1.199	0,0373
Índice de acontecimientos	0,45 %	1,14 %		1,09 %	2,17 %	
Riesgo relativo 95 % IC	0,40 (0,15; 0,80)			0,50 (0,26; 0,97)		

Prevención del TV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla
Programa ADVANCE

Seguridad

Estudio	ADVANCE - 3		ADVANCE - 2	
	Apixaban 2,5 mg po dos veces al día 35±3 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 35±3 d	Apixaban 2,5 mg por dos veces al día 12±2 d	Enoxaparina 40 mg sc una vez al día 12±2 d
Total tratados	N=2.673	N=2.659	N=1.501	N=1.508
Período de tratamiento				
Mayor	22 (0,8%)	18 (0,7%)	9 (0,6%)	14 (0,9%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	129 (4,8%)	134 (5,0%)	53 (3,5%)	72 (4,8%)
Todos	313 (11,7%)	134 (5,0%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Período de tratamiento post-cirugía				
Mayor	9 (0,3%)	11 (0,4%)	4 (0,3%)	9 (0,6%)
Fatal	0	0	0	0
Mayor + NMCR	96 (3,6%)	115 (4,3%)	41 (2,7%)	56 (3,7%)
Todos	261 (9,8%)	293 (11,0%)	89 (5,9%)	103 (6,8%)

Un total de 8.464 pacientes fueron aleatorizados en dos ensayos multinacionales, ADVANCE-2 (cirugía de reemplazo de rodilla) y ADVANCE-3 (cirugía de reemplazo de cadera). En ambos estudios ciegos, se compararon 2,5 mg. de Apixabán administrado dos veces al día por vía oral (4.236 pacientes) con 40 mg. de enoxaparina una vez al día (4.228 pacientes). En este total se incluyeron pacientes muy complejos, 1.262 mayores de 75 años, 1.004 de peso corporal bajo (≤ 60 kg.), 1.495 con el IMC ≥ 33 kg/m², y 415 con insuficiencia renal moderada.

Apixaban demostró una disminución estadísticamente significativa en la variable primaria, compuesta por eventos de TV totales/muertes por cualquier causa, y en la variable TV mayor, compuesta por TVP proximal, embolia pulmonar no fatal y muerte relacionada con TV, comparado con enoxaparina tanto en la cirugía electiva de reemplazo de cadera como en la cirugía de reemplazo de rodilla. (21-22)

Estudio Amplify

Tratamiento de la TV/TEP
Estudio AMPLIFY

Eficacia

	Apixaban N= 2.609 n (%)	Enoxaparina / Warfarina N= 2.635 n (%)	Riesgo relativo (95% IC)
TEV o Muerte relacionada con TEV	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,60; 1,18)*
TVP	20 (0,7)	33 (1,2)	
EP	27 (1,0)	23 (0,9)	
Muerte relacionada con TEV	12 (0,4)	15 (0,6)	
TEV o muerte por cualquier causa	84 (3,2)	104 (4,0)	0,82 (0,61; 1,08)
TEV o muerte de origen cardiovascular	61(2,3)	77 (2,9)	0,80 (0,57; 1,11)
TEV, muerte relacionada con TEV, o sangrado mayor	73 (2,8)	118 (4,5)	0,62 (0,47; 0,83)

Seguridad

	Apixaban N= 2.609 n (%)	Enoxaparina / Warfarina N= 2.635 n (%)	Riesgo relativo (95% IC)
Mayor	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Mayor + NMCR	115 (4,3)	261	0,44 (0,36; 0,55)
Menor	313 (11,7)	505 (18,8)	0,62 (0,54; 0,70)
Todos	402 (15,0)	676 (25,1)	0,59 (0,53; 0,66)

Es un estudio randomizado, doble ciego donde se compara una dosis de 10 mg. de Apixaban dos veces al día durante 7 días, seguido de una dosis de 5 mg. dos veces al día por 6 meses contra la terapia convencional con enoxaparina subcutánea seguida de tratamiento con warfarina vía oral. Se randomizaron 5395 pacientes con TV (TVP 65.5%, TEP 25%, y TVP + TEP 9.5%). El punto final primario era recurrencia de evento tromboembólico sintomático o muerte relacionada a tromboembolia venosa. El punto primario de seguridad es sangrado mayor y otro combinado donde se incluía sangrado mayor asociado a sangrado menor con repercusión clínica.

El punto final primario ocurrió en el 2.3% en el grupo Apixaban en comparación al 2.7% de los tratados con tratamiento convencional. (0.60 a 1.18). Apixaban demostró no ser inferior en comparación al tratamiento convencional (P<0.001).

El sangrado mayor fue de 0.6% de los pacientes que recibieron Apixaban y de 1.8% en los que recibieron tratamiento convencional (Riesgo relativo 0.31; 95% IC, 0.17 a 0.55. P<0.001)

El punto final combinado de seguridad de sangrado mayor y sangrado menor con repercusión clínica fue de 4.3 % en el grupo Apixaban y de 9.7 en el grupo de tratamiento convencional (Riesgo Relativo, 0.44; 95% IC, 0.36 to 0.55; P<0.001).

El resto de los efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

El estudio demuestra que una dosis fija de Apixaban fue no inferior al tratamiento estándar con enoxaparina subcutánea y warfarina en el tratamiento de tromboembolismo venoso y se asoció significativamente a menor sangrado. (23)

Estudio Amplify - Ext

Tratamiento de la TV/TEP

Estudio AMPLIFY - EXT

Eficacia

	Apixaban 2,5 mg (N= 840)	Apixaban 5,0 mg (N= 813)	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
				Apixaban 2,5 mg frente a placebo	Apixaban 5,0 mg frente a placebo
TEV recurrente o muerte por cualquier causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40) ^y	0,19 (0,11; 0,33) ^y
TVP*	6 (0,7)	7 (0,9)	53 (6,4)		
EP*	7 (0,8)	4 (0,5)	13 (1,6)		
Muerte por cualquier causa	6 (0,7)	3 (0,4)	11 (1,3)		
TEV recurrente o muerte relacionada con TEV	14 (1,7)	14 (1,7)	73 (8,8)	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)
TEV recurrente o muerte de origen CV	14 (1,7)	14 (1,7)	76 (9,2)	0,18 (0,10; 0,32)	0,19 (0,11; 0,33)
TEV no fatal	6 (0,7)	8 (1,0)	53 (6,4)	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)
EP no fatal	8 (1,0)	4 (0,5)	15 (1,8)	0,51 (0,22; 1,21)	0,27 (0,09; 0,80)
Muerte relacionada con TEV	2 (0,2)	3 (0,4)	7 (0,8)	0,28 (0,06; 1,37)	0,45 (0,12; 1,71)

Seguridad

	Apixaban 2,5 mg (N= 840)	Apixaban 5,0 mg (N= 811)	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
				Apixaban 2,5 mg frente a placebo	Apixaban 5,0 mg frente a placebo
Mayor	2 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,5)	0,49 (0,09; 2,64)	0,25 (0,03; 2,24)
Mayor + NMCR	27 (3,2)	35 (4,3)	22 (2,7)	1,20 (0,69; 2,10)	1,62 (0,96; 2,73)
Menor	75 (8,9)	98 (12,1)	58 (7,0)	1,26 (0,91; 1,75)	1,70 (1,25; 2,31)
Todos	94 (11,2)	121 (14,9)	74 (9,0)	1,24 (0,93; 1,65)	1,65 (1,26; 2,16)

Evaluó el tratamiento con Apixaban en pacientes con TV más allá del tratamiento con anticoagulación convencional.

Es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, donde se compararon dos regímenes con Apixaban (2.5 mg. y 5 mg. dos veces al día) con placebo, en aquellos pacientes que habían presentado un episodio de tromboembolismo venoso y que habían completado entre 6-12 meses de tratamiento anticoagulante convencional y para quienes se recomendó clínicamente continuar con el tratamiento de anticoagulación. La duración del tratamiento del estudio fue de 12 meses.

El objetivo principal de eficacia fue la variable compuesta de tromboembolismo venoso sintomático y recurrente y muerte por cualquier causa. Fueron incluidos 2.486 pacientes.

La incidencia del evento principal de eficacia fue de un 8.8% en el grupo que recibió placebo, en comparación con el 1.7% que recibió 2,5 mg de Apixaban (IC 95%: 5.0-9.3; $p < 0,001$), y con el 1.7% en aquellos que recibieron 5 mg. de Apixaban (IC 95%: 4,9-9,1; $p < 0,001$).

En cuanto al porcentaje de sangrado mayor, se objetivó una incidencia de 0.5% en el grupo placebo, 0.2% en la de Apixaban 2,5 mg y 0.1% en la de Apixaban 5 mg.

Las tasas de sangrado no mayor pero clínicamente relevante fueron del 2.3% en el grupo placebo, 3.0% en el de Apixaban 2,5 mg y 4.2% en el de Apixaban 5 mg.

La incidencia de muerte de cualquier causa fue de 1.7% en el grupo placebo, 0.8% en el de Apixaban 2,5 mg y 0.5% en el de Apixaban 5 mg.

La extensión de la anticoagulación con Apixaban durante otros 12 meses tras cumplir el periodo clínicamente establecido, redujo la tasa de eventos tromboembólicos venosos sin incrementar el riesgo de sangrado. Estos resultados se objetivaron tanto para la dosis de 2,5 mg como para la de 5 mg dos veces al día. (24)

Población especial

TVP y cáncer

Los pacientes con cáncer tienen cuatro a siete veces mayor probabilidad de desarrollar TVP, siendo la trombosis asociada al cáncer la segunda causa de muerte en estos pacientes, luego de la progresión de su enfermedad. (25)

El empleo de la anticoagulación en pacientes con trombosis asociada a cáncer constituye un importante desafío terapéutico, dado el aumento de la carga trombótica que presentan, con un elevado número de episodios de TV, junto con un alto riesgo hemorrágico, en especial en algunas estirpes tumorales.

Hasta el advenimiento de los NOAC, en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa establecida y evidencia de neoplasia activa, las guías de práctica clínica recomendaban tratamiento de 3 a 6 meses con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) seguidos de una conducta individualizada con respecto a la conveniencia de continuar el tratamiento.

Sin embargo, el empleo de fármacos AVK o de HBPM presenta varias desventajas, como las numerosas interacciones y la dificultad para mantener un adecuado tiempo en rango terapéutico en el caso de los fármacos AVK, o la peor adherencia al tratamiento y el elevado coste en el caso de las HBPM, entre otras. (26)

Estudio Caravaggio

Este estudio clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado evaluó la no inferioridad de Apixaban oral en comparación con dalteparina subcutánea para el tratamiento del TV en pacientes con cáncer.

El ensayo incluyó a pacientes con TVP proximal aguda o TEP en el contexto de cáncer activo (diagnóstico menor de 6 meses) o historia de cáncer (menor de 2 años).

Un total de 1.170 pacientes con características basales similares fueron aleatorizados 1:1 a recibir Apixaban oral (en dosis de 10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días, seguido de 5 mg. dos veces al día) frente a dalteparina subcutánea (200 UI/kg una vez al día durante el primer mes, y posteriormente 150 UI/kg por día), con una duración del tratamiento de 6 meses.

El objetivo primario de eficacia fue el desarrollo de tromboembolismo venoso recurrente, donde se incluyó: TVP proximal de miembros inferiores, TVP de miembros superiores y TEP (sintomática, incidental o fatal), ocurridas durante el periodo de estudio de 6 meses. El objetivo primario de

seguridad fue la aparición de sangrado mayor.

Los resultados mostraron el desarrollo de tromboembolismo venoso recurrente en el 5.6% de los pacientes del grupo Apixaban y en el 7.9% de los pacientes del grupo dalteparina (hazard ratio [HR] 0,63; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,37- 1,07; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,09$ para superioridad).

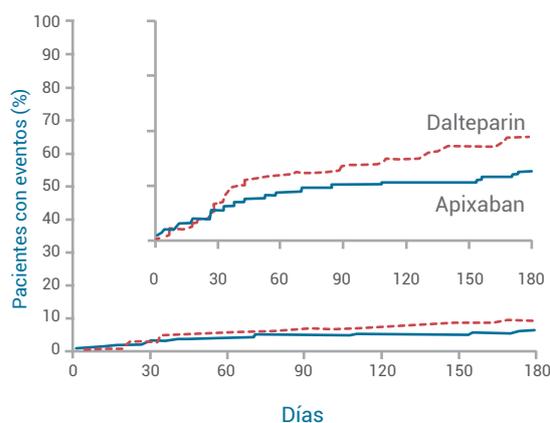
El resultado primario de seguridad, la existencia de sangrado mayor, ocurrió en el 3.8% del grupo Apixaban frente al 4.0% del grupo dalteparina (HR 0,82; IC 95%: 0,40-1,69; $p = 0,60$).

Como conclusión, podemos decir que Apixaban oral resultó no inferior a dalteparina subcutánea en el tratamiento del TV en pacientes con cáncer activo o historia de cáncer, sin que se haya observado un incremento de los eventos hemorrágicos mayores.

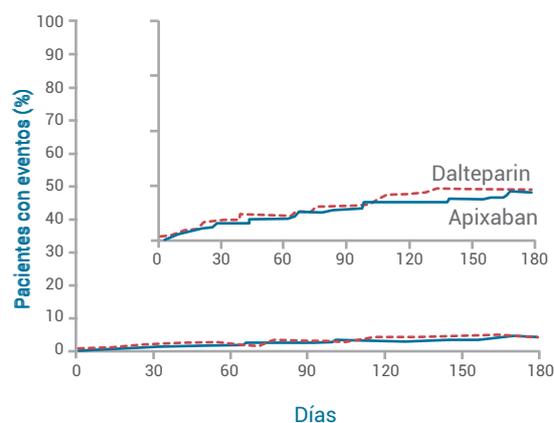
A la luz de los resultados del estudio CARAVAGGIO, se puede vislumbrar un horizonte firme donde los NOAC poseen un papel de notable importancia en pacientes con trombosis asociada a cáncer, con un adecuado perfil de seguridad y eficacia, y aportando como principal ventaja la mayor adherencia al tratamiento durante periodos de tiempo prolongados, logrando así una disminución de las recurrencias en cuanto a los eventos trombóticos. Será prioritario, no obstante, el análisis individualizado de la relación riesgo-beneficio en cada paciente concreto, ajustando las diversas opciones terapéuticas en función de ello. (27)

TVP y cáncer Estudio Caravaggio

Tromboembolismo recurrente



Sangrado mayor



Complicaciones hemorrágicas de la anticoagulación

La hemorragia es la complicación más temida de los fármacos anticoagulantes.

La incidencia de sangrados graves es realmente muy baja, menos del 1%. Ante el temor que genera este problema se han desarrollado puntajes de riesgo para sangrado.

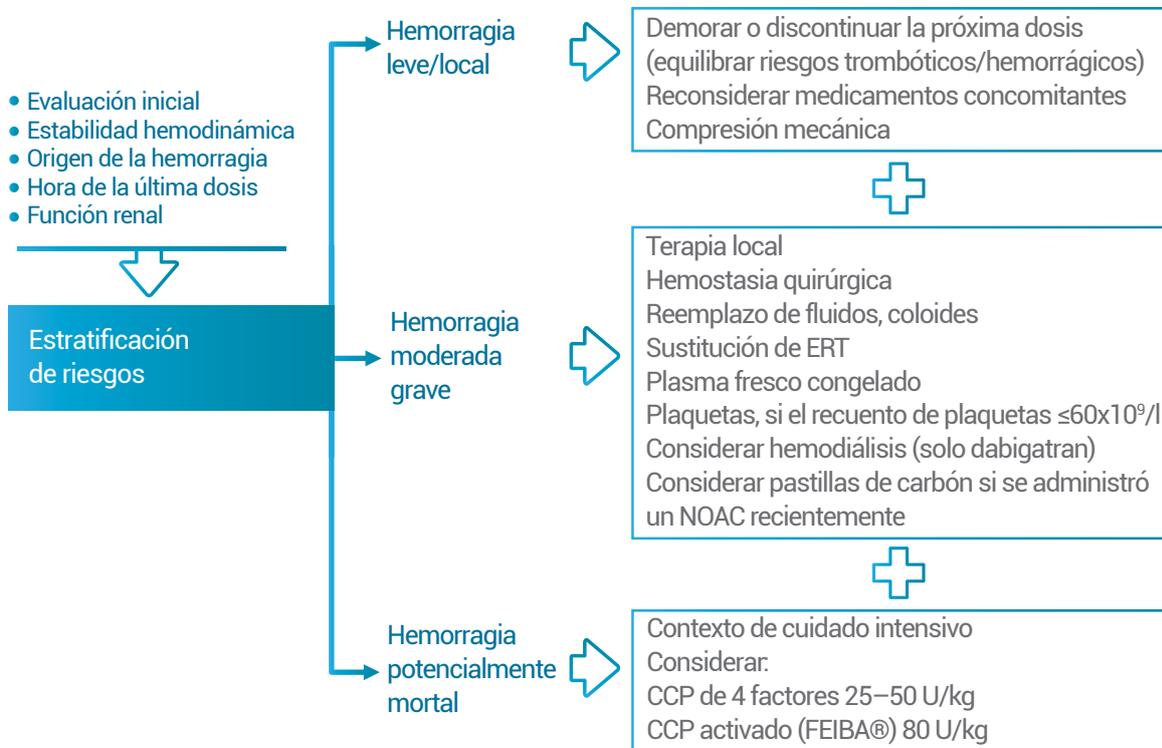
El más utilizado de estos puntajes es el llamado score HAS BLED, el que incluye edad avanzada (> 65 años), hipertensión, falla renal o hepática, INR de difícil control, consumo de alcohol o drogas, historia de sangrado o de ACV previo, con un puntaje total de 9. (28)

El resultado del score no es para contraindicar el tratamiento anticoagulante, sino para prestar especial atención el paciente de alto riesgo, que requiere un control más estrecho e intentar controlar sus factores de riesgo reversibles.

Es prudente evaluar por un lado el puntaje de riesgo para ACV como también el de sangrado para la

toma de decisión respecto a la anticoagulación oral, especialmente en pacientes mayores. Ante la presencia de un sangrado activo se deberá suspender el Apixaban, con esta medida se logra un efecto hemostático entre las 7 y 14 horas. Se debe realizar control estricto de la presión y soporte hemodinámico en caso de requerirlo. En las hemorragias relacionadas con los inhibidores directos del factor Xa podrá administrarse un concentrado de complejo protrombínico (CCP) en dosis de 50U/kg. El carbón activado es útil en casos diagnosticados en las primeras 2 horas de la ingestión de un NOAC, por otro lado, el plasma no tiene fundamentos frente a estos agentes. Otro compuesto también de administración endovenosa es el andexanet-alfa, factor X recombinante que inactiva al Apixaban, pero no está disponible en America Latina. (29-30-31)

Control de hemorragias en pacientes tratados con un NOAC



La importancia de bioequivalencia para medicamentos similares

Los estudios de bioequivalencia desempeñan un papel crucial en la producción de medicamentos similares, garantizando que los productos genéricos o similares sean seguros y eficaces para el consumo humano. (32) Cuando se desarrolla un medicamento referencia, este pasa por rigurosos ensayos clínicos en humanos para demostrar su seguridad y eficacia antes de ser aprobado para su comercialización.

Cuando expira la patente del medicamento original, otras empresas pueden producir medicamentos similares, conocidos como genéricos o similares. Sin embargo, como estos medicamentos no han pasado por todos los extensos ensayos clínicos del medicamento de referencia, es fundamental

que se realicen estudios para comprobar su equivalencia con el producto original.

Los estudios de bioequivalencia comparan el medicamento de referencia con el medicamento similar, buscando determinar si ambos tienen una tasa de absorción, distribución, metabolización y excreción similar en el organismo humano. Esto es importante porque pequeñas variaciones en estos parámetros pueden tener un impacto significativo en la eficacia y seguridad del medicamento.

Existen dos enfoques principales para llevar a cabo los estudios de equivalencia: los estudios *in vitro* y los estudios *in vivo*.

Los estudios *in vitro* evalúan las características fisicoquímicas de los medicamentos, como su disolución y solubilidad en diferentes medios, buscando comprender cómo el medicamento se comporta en condiciones de laboratorio. Estos estudios son útiles para proporcionar información preliminar sobre la posible equivalencia del medicamento, **pero no son suficientes para determinar su bioequivalencia en humanos**.

Por otro lado, **los estudios *in vivo*, o estudios de bioequivalencia propiamente dichos, se realizan en seres humanos**. (32) En estos estudios, los voluntarios reciben dosis del medicamento de referencia y del medicamento similar, y se recogen varias muestras de sangre a lo largo del tiempo para medir las concentraciones de medicamento en el organismo. A partir de estas mediciones, es posible comparar si la tasa de absorción y biodisponibilidad del medicamento similar es equivalente al medicamento de referencia.

La realización de estudios de bioequivalencia es esencial para garantizar que los medicamentos similares sean tan eficaces y seguros como el medicamento de referencia. Estos estudios permiten que los pacientes y profesionales de la salud tengan confianza en la calidad y rendimiento de los medicamentos similares, posibilitando así la disponibilidad de tratamientos accesibles para un mayor número de personas.

En resumen, los estudios de bioequivalencia son una etapa fundamental en el proceso de producción de medicamentos similares, proporcionando mayor seguridad, eficacia y confianza en el uso de estos productos, al mismo tiempo que contribuyen a la reducción de los costos de tratamiento médico. **La importancia de la bioequivalencia es aun mayor en el caso de los anticoagulantes porque se debe mantener eficacia equivalente al medicamento referencia, para evitar eventos de sangrados o trombosis**.

Bioequivalencia de Pixar (Apixaban) Eurofarma

El estudio de bioequivalencia de Pixar (Apixaban tableta recubierta) se realizó de acuerdo con el protocolo clínico: "A Randomized, Monocentric, Open Label, Balanced, Two Treatment, Two Period, Two Sequence, Single Dose, Crossover, Bioequivalence Study of Apixaban 5 mg Coated Tablets of Eurofarma Laboratórios S.A., with Eliquis (Apixaban) 5 mg Coated Tablets of Wyeth Industria Farmaceutica Ltda in Normal, Healthy Adult, Human Male and Female Subjects Under Fasting Conditions". (33)

El estudio se realizó en Accutest Research Laboratories, un centro de bioequivalencia certificado por la FDA, la EMA y la Organización Mundial de la Salud. (34) El estudio del fármaco Apixaban 5mg tableta recubierta se realizó contemplando un *en-sayo* abierto, aleatorizado, cruzado, dos períodos, dos secuencias, con voluntarios hombres y mujeres, mayores de 18 años, con una muestra inicial calculada para asegurar que la hipótesis nula de bioequivalencia (H_0) fuera rechazada con una potencia mínima del 80%. (33)

Según las recomendaciones de Anvisa, la agencia de salud brasileña y otras agencias internacionales, siendo Apixaban un fármaco con farmacocinética lineal, el estudio de bioequivalencia se realizó con la forma farmacéutica más alta (5 mg) y la dosis de 2,5mg fue bioequivalente mediante perfil de disolución.

Los resultados obtenidos para los parámetros farmacocinéticos C_{max} (concentración plasmática máxima) y ABC_{0-t} (área bajo la curva) se encuentran dentro de los límites estipulados por las

agencias reglamentarias internacionales que demuestran de esta forma que es bioequivalente y equivalente terapéutico al medicamento de referencia Eliquis.

Los parámetros farmacocinéticos evaluados demuestran la bioequivalencia de Pixar (Apixaban) y son presentados en la tabla abajo:

Velocidad de absorción y grado de absorción del producto PIXAR (Apixaban de Eurofarma) y Eliquis®.

Parámetros farmacocinéticos comparativos que se refieren a la tasa de absorción (evaluada por Concentración máxima - Cmax) y el grado de absorción (evaluado por Área bajo la curva en un momento dado - ABC0-t) para el fármaco de prueba (Apixaban – Eurofarma) y para el fármaco de referencia (Eliquis® - Wyeth Industria Farmaceutica Ltda.) y lo intervalo de confianza (IC_90%) se obtuvo a través de la relación entre tratamientos. (N= número de voluntarios, P = medicamento prueba y R = medicamento referencia).

La curva farmacocinética del estudio de bioequivalencia de Pixar.

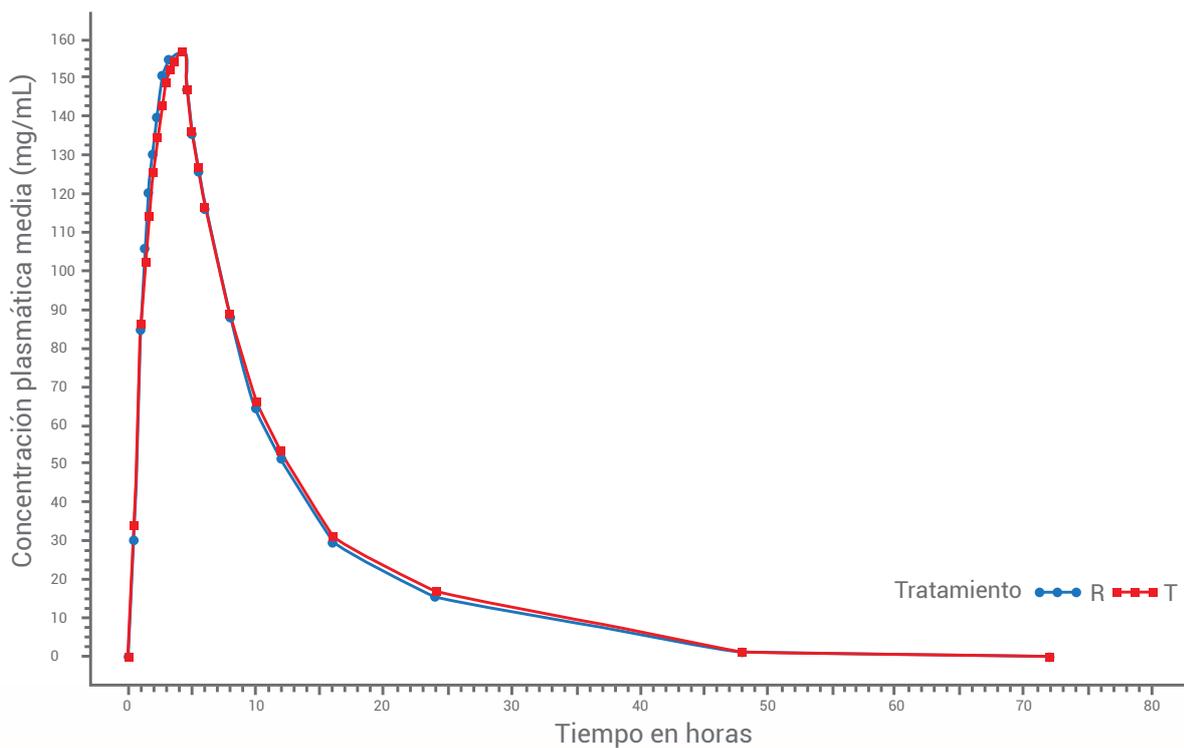


Figura: Curva farmacocinética comparativa entre el medicamento de referencia (R) Eliquis® - Wyeth Industria Farmaceutica Ltda y el medicamento de prueba (P) Pixar (Apixaban – Eurofarma).

De esta forma, el producto Pixar (Apixaban) de Eurofarma es Bioequivalente y Equivalente Terapéutico al producto de referencia Eliquis. Pixar (Apixaban). Pixar ofrece la misma calidad, eficacia y seguridad del medicamento de referencia, pero a costo más accesible, posibilitando acceso a esa terapia a más pacientes.

Bibliografía

- 1- Fuster V, Lars E, Rydén, Davis S, Cannom, et al. ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2011; 123: e269-e367
- 2- Iglesias R., Pozzer D., Vita N. "Fibrilación Auricular. Respuestas a Interrogantes Actuales". Editorial Edimed-Ediciones Médicas. Edición 2015
- 3- Jesel L, Abbas M, Toti F, Cohen A. et al. Altered profile of circulating microparticles in nonvalvular atrial fibrillation. *Intern J Cardiol* 2013; 168: 660
- 4- Rudolph V, Andrié RP, Rudolph TK et al. Myeloperoxidase acts a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med* 2010; 16: 470-474
- 5- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. Management of Antithrombotic Therapy in Challenging (Read: Typical) Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:e101-e198.
- 6- Ahmad Hersi, D. George Wyse, et al. Medical management of atrial fibrillation. *PhD Curr Probl Cardiol*. 2005;30:175-233.
- 7- Wolf PA., R D Abbott, W B Kannel. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
- 8- Friberg L.M. Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report · from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:967-975.
- 9- Marini C., F. De Santis, S. Sacco, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36:1115-1119.
- 10- Camm AJ., P Kirchhof, GYH Lip et al. European Society for Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429
- 11- Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline 2016, from the American College of Chest Physicians
- 12- Calvin H Yeh , Peter L Gross, Jeffrey I Weitz, et al. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2014 Aug 14;124(7):1020-8. doi: 10.1182/blood-2014-03-563056.
- 13- A Gómez-Outes, Al Terleira-Fernández, et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014;134:774-82
- 14- Ajay K. Kakkar., Iris Mueller, Jean-Pierre Bassand, et al. Risk Profiles and Antithrombotic Treatment of Patients Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke: Perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry. *PLoS One*. . 2013 May 21;8(5):e63479. doi: 10.1371/journal.pone.0063479. Print 2013.
- 15- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92
- 16- Stuart J. Connolly SJ, Eikelboom,J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364:806-817.
- 17- Michael D. et al. Apixaban versus Heparin/Vitamin K Antagonist in Anticoagulation-naïve Patients with Atrial Fibrillation Scheduled for Cardioversion: The EMANATE Trial. European Society of Cardiology 2017 Congress.
- 18- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. March 17, 2019 DOI: 10.1056/NEJMoa1817083.
- 19- Iglesias R. "La Cardiología en 500 palabras". Editorial Intermédica. Edición 2018.
- 20- John W Stanifer, Sean D Pokorney , Glenn M Chertow, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020 Apr 28;141(17):1384-1392.
- 21- Michael Rud Lassen, Gary E Raskob, Alexander Gallus, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):807-15. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62125-5.
- 22- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98.
- 23- Giancarlo Agnelli, Harry R. Buller, Alexander Cohen, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507.
- 24- Giancarlo Agnelli, Harry R. Buller, Alexander Cohen, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541
- 25- Wysokinski WE., Damon E Houghton , Ana I Casanegra. et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2019;94:1185-1192.
- 26- Amye M. Harrigan, Josée Rioux, and Sudeep Shivakumar. Practical Considerations for the Management of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Guide for the General Oncology Practitioner. *Curr Oncol*. 2022 Sep; 29(9): 6419–6432.
- 27- Giancarlo Agnelli, Cecilia Becattini, Guy Meyer, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:1599-1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
- 28- Lip G.Y.H., Frison L., Halperin JL, Lane CD: Comparative validation of a Novel Risk Score for predicting Bleeding Risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation. The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol concomitantly) Score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:173-80
- 29- Heidbuchel H., P. Verhamme, M. Alings. Et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625 –51.
- 30- Levy JH., D Faraoni, JL Spring, et al. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013;118:1466-74.
- 31- D. M. Siegal and M. A. Crowther. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;34:489-500
- 32- FDA. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioavailability-and-bioequivalence-studies-submitted-ndas-or-ind-general-considerations>. Acceso en: 26-jul.-23.
- 33- Eurofarma. Estudio de bioequivalencia de Pixar (Apixaban) – Código: ARL/22/016. [Data on file]
- 34- Accutest. Regulatory Inspections. Disponible en: <https://accutestglobal.com/#regulatory>. Acceso en: 26-jul.-23.

PIXAR

APIXABAN

Intercambiabilidad
asegurada^(1,2)



Presentaciones:

Apixaban 2,5 mg 60 comprimidos
Apixaban 5 mg 60 comprimidos



Consulte el prospecto de Pixar 2,5 mg escaneando el código QR.



Consulte el prospecto de Pixar 5 mg escaneando el código QR.

140-072023

Referencias:

1. Eurofarma, prospecto del producto Pixar (Apixaban). Prospecto aprobado por ANMAT: Vademecum ANMAT
2. Estudio de bioequivalencia de Apixaban Eurofarma (data on file).
3. Normativa vigente Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), RE J. 170 de 19 de Abril de 2006 - Guía para pruebas de Biodisponibilidad Relativa/Bioequivalencia de medicamentos.
4. <https://www.alfabeta.net/precio/ribex.html>

Material para uso exclusivo del profesional. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o al público en general.



HABLE CON NOSOTROS Horario de atención:
Lun a Jue 8:00 a 17:00 h.
Vie 8:00 a 15:30 h.
E-mail: cliente.ar@eurofarma.com
Atención Telefónica: utilice código QR



www.eurofarma.com.ar



eurofarma
tu vida mueve la nuestra

Eurofarma Argentina S.A.
Av. General San Martín 4550
(1766) La Tablada - Buenos Aires
www.eurofarma.com.ar