

Colección

Entrevistas a Expertos

**Dr. Marcelo Casey**

Tratamiento  
con Anticoagulantes Orales

EBB



La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva al Dr. Marcelo Casey. El Departamento Editorial de SIIC realizó el diseño, la supervisión científica y la adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Marcelo Casey. La entrevista ingresa a *SIIC Data Bases* en mayo de 2022.

El informe "Rivaroxabán o Warfarina para el Tratamiento del Tromboembolismo Venoso Agudo en Pacientes Obesos" fue elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC.

Colección Entrevistas a Expertos (EE), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723

## Recomendaciones para el uso de anticoagulantes orales



Entrevista exclusiva a

**Dr. Marcelo Casey**

Médico hematólogo

Swiss Medical Olivos, Olivos, Argentina.

### SIIC: ¿Cuáles son las opciones para el uso de anticoagulantes orales con las que cuenta hoy la comunidad médica?

MC: En la actualidad, los profesionales disponemos de 2 familias de anticoagulantes:

- Antagonistas de la vitamina K (AVK): acenocumarol y warfarina. Los anticoagulantes de este grupo ejercen su efecto sobre el complejo de factores dependientes de vitamina K II, VII, IX y X.
- Anticoagulantes orales directos (ACOD): apixabán, dabigatrán y rivaroxabán. Estos ACOD ejercen su efecto sobre un solo objetivo (por eso se llaman directos), como la trombina en el caso del dabigatrán, y el factor X activo, en el caso del apixabán y el rivaroxabán.

*“Los ACOD son fármacos con esquema de dosificación fija, ausencia de interacción con la dieta y escasas interacciones farmacológicas, además de que requieren un control clínico y de laboratorio básico mucho menos frecuente.”*

### ¿Se pueden usar estas 2 familias en todas las indicaciones clínicas?

No, cada grupo tiene un espectro de acción diferente. Los AVK tienen una gama de indicación más amplia y los ACOD solo deben ser utilizados en las indicaciones aprobadas: prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV), fibrilación auricular (FA) no valvular y prevención secundaria de eventos cardiovasculares con mayor impacto en la arteriopatía periférica (datos exclusivos para el rivaroxabán a la fecha).

### ¿Cuáles son las ventajas y desventajas de los ACOD?

Entre las ventajas de los ACOD, se destaca el hecho de que son fármacos con esquema de dosificación fija, ausencia de interacción con la dieta y escasas interacciones farmacológicas, además de que no requieren un monitoreo de laboratorio tan frecuente como los AVK, tan solo un control clínico y de laboratorio básico mucho menos frecuente. Como desventajas encontramos que poseen un espectro de indicaciones clínicas más acotado que los AVK, y los costos

en indicaciones crónicas, ya que en indicaciones de corto plazo son mucho más rentables que las heparinas de bajo peso molecular.

Los ACOD son fármacos con esquema de dosificación fija, ausencia de interacción con la dieta y escasas interacciones farmacológicas, además de que requieren un control clínico y de laboratorio básico mucho menos frecuente.

### ¿Cuáles se consideran como contraindicaciones?

Los ACOD están contraindicados en los pacientes con prótesis valvulares mecánicas, en los casos de insuficiencia hepática y renal grave con requerimiento de diálisis, y en el embarazo o la lactancia.

### Se mencionaron diferentes fármacos dentro del grupo de los ACOD, ¿son todos iguales?

No, los tres principios activos mencionados difieren en los siguientes puntos:

- Tasa de renoexcreción: 80% para dabigatrán, 25% a 35% para apixabán y rivaroxabán.
- Dosis de mantenimiento en la FA y en el tratamiento del TEV:
  - Dabigatrán: 110 mg 2 veces al día en mayores de 80 años; depuración de creatinina 30 a 50; uso concomitante de amiodarona y verapamilo.
  - Apixabán: 2.5 mg 2 veces al día si se cumplen 2 de 3 criterios, a saber: edad  $\geq$  80 años; peso corporal  $\leq$  60 kg; creatinina sérica  $\geq$  1.5 mg/dl.
  - Rivaroxabán: solo se ajusta por depuración de creatinina menor de 50; 15 mg una vez al día.
  - Si no se cumplen estos criterios, las dosis estándar son: dabigatrán 150 mg 2 veces al día; apixabán 5 mg 2 veces al día, y rivaroxabán 20 mg 1 vez al día.
- Antídoto natural: si bien solo el dabigatrán tiene un antídoto natural a la fecha (el idaruzumab), los antagonistas del factor Xa pueden revertirse con el uso de concentrados de factores protrombóticos.

**Tabla 1.** Última ingesta de fármaco antes de la intervención quirúrgica electiva.

	Dabigatrán		Apixabán-Edoxabán-Rivaroxabán	
	Sin riesgo de sangrado importante o posible hemostasia local adecuada: realizar en nivel mínimo (es decir, $\geq 12$ o 24 h después de la última toma)			
	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
CrCl $\geq 80$ ml/min	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 50-80 ml/min	$\geq 36$ h	$\geq 72$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 30-50 ml/min <sup>a</sup>	$\geq 48$ h	$\geq 96$ h	$\geq 24$ h	$\geq 48$ h
CrCl 15-30 ml/min <sup>a</sup>	NI	NI	$\geq 36$ h	$\geq 48$ h
CrCl $< 15$ ml/min	Sin indicación oficial de uso			
<b>No hay necesidad de un puente preoperatorio con HBPM/HNF.</b>				

Los valores en negrita se desvían de la regla de interrupción común de  $\geq 24$  h de bajo riesgo,  $\geq 48$  h de alto riesgo. Bajo riesgo: con baja frecuencia de sangrado o menor impacto de un sangrado; alto riesgo con alta frecuencia de sangrado o repercusión clínica importante.

<sup>a</sup>Muchos de estos pacientes pueden recibir la dosis más baja de dabigatrán (es decir, 110 mg dos veces al día) o apixabán (es decir, 2.5 mg dos veces al día), o tienen que recibir la dosis más baja de rivaroxabán (es decir, 15 mg una vez al día) o edoxabán (es decir, 30 mg una vez al día).

CrCl, depuración de creatinina; HBPM, heparina de bajo peso molecular; HNF, heparina no fraccionada; NI, no indicado.

Fuente: Heidbuchel H y col. *Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin-K Antagonist Anticoagulants in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Executive Summary*. European Heart Journal (2017) 38, 2137–2149.

Solo el rivaroxabán tiene (a la fecha) la indicación clínica de prevención secundaria de eventos cardiovasculares. En la indicación clínica de tratamiento del embolismo venoso, solo el apixabán y rivaroxabán tienen dosis de carga.

### ¿Qué diferencias existen en el control de los AVK y los ACOD?

Los AVK deben controlarse periódicamente con la determinación de laboratorio; en general, el nivel deseado del rango internacional normalizado (RIN) es de 2 a 3, y debe controlarse mensualmente cuando se alcanza la estabilidad.

Los ACOD no se tienen que controlar con pruebas habituales de hemostasia ni con la misma frecuencia, y esa es una de las ventajas de esta clase terapéutica; sin embargo, el concepto de que un ACOD no implica controles no es real: estos deben ser controlados periódicamente con la visita al profesional y con un panel básico de laboratorio, que consiste en un hemograma, un hepatograma y estudios de la función renal. Usualmente, la primera visita se hace a los 30 días, las visitas subsiguientes se pautan en general a los 90 o 180 días, dependiendo esto de la complejidad del paciente; en este sentido, el dato más importante para un control más frecuente es el deterioro de la función renal.

### ¿Cómo se discontinúan los ACOD bajo un procedimiento programado?

Debemos considerar 2 puntos fundamentales: la función renal y el riesgo del procedimiento; por ejemplo, una exodoncia o una endoscopia digestiva se consideran de bajo riesgo, mientras que una cirugía cardiovascular o neurológica son de mayor riesgo y requieren más tiempo de discontinuación.

### ¿Cuáles son las ventajas de los ACOD en la prevención del embolismo venoso?

Principalmente la formulación oral, que hace más sencillo su uso y la adhesión terapéutica, porque evita costos de enfermería; asimismo, sus costos

directos son muy inferiores. En cuanto a las dosis de prevención de embolismo venoso, estas son: dabigatrán, 220 mg una vez al día y 150 mg al día si la depuración es menor de 50 ml; apixabán, 2.5 mg 2 veces al día; rivaroxabán, 10 mg al día.

### ¿Cuáles son sus ventajas en el tratamiento del embolismo venoso?

Con respecto al tratamiento, la dosis de carga del apixabán y el rivaroxabán evitan los costos de hospitalización, con la salvedad de que no se recomienda su uso extrahospitalario en la embolia de pulmón de moderado y alto riesgo, en las trombosis ileofemorales extensas, ante la coexistencia de comorbilidades que incrementan el riesgo y en las trombosis de sitios inusuales. Las dosis de carga son 10 mg 2 veces al día durante 7 días con apixabán, y 15 mg 2 veces al día durante 21 días con rivaroxabán. En los casos de coexistencia de FA con síndromes coronarios, los ACOD, en comparación con los AVK, tienen como ventaja el ser más seguros por su menor tasa de eventos hemorrágicos.

### ¿Cuál fue el aporte de los ACOD durante la pandemia de COVID-19?

La COVID-19 es altamente protrombótica y, en la práctica clínica, se incrementaron drásticamente dichos eventos, con predominio de eventos venosos que, en su gran mayoría, se pudieron tratar de manera ambulatoria, lo cual es una opción cómoda para el paciente porque reduce o evita los días de internación, además de ser altamente rentable.

Estos pacientes requirieron profilaxis antitrombótica, y en pandemia se sufrió un desabastecimiento de heparina de bajo peso molecular por lo que, en muchos casos, tuvimos que recurrir a los ACOD con gran frecuencia.

Específicamente, el estudio MICHELLE exploró el uso de rivaroxabán 10 mg al alta en pacientes de mayor riesgo tromboembólico, mostrándose como una intervención terapéutica eficaz y segura.

# Rivaroxabán o Warfarina para el Tratamiento del Tromboembolismo Venoso Agudo en Pacientes Obesos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Effectiveness and Safety of Rivaroxaban versus Warfarin in Obese Patients with Acute Venous Thromboembolism: Analysis of Electronic Health Record Data**

de

**Costa O, Beyer-Westendorf J, Coleman C y colaboradores**

integrantes de

University of Connecticut School of Pharmacy, Storrs; Hartford Hospital, Hartford, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

**Journal of Thrombosis and Thrombolysis**

51(2):349-358, Feb 2021

**En pacientes con obesidad y eventos de tromboembolismo venoso (TEV) agudo, la prescripción de rivaroxabán se asocia con riesgo significativamente reducido de recurrencia del TEV a los 3, 6 y 12 meses, sin que se incremente el riesgo de sangrado, en comparación con el tratamiento con warfarina.**

## Introducción

Los pacientes con obesidad tienen riesgo aumentado de eventos de tromboembolismo venoso (TEV); si bien los anticoagulantes orales directos (ACOD) no antagonistas de la vitamina K, como el rivaroxabán, se consideran fármacos de primera línea para el tratamiento del TEV agudo, la obesidad puede afectar las características farmacocinéticas de estos agentes. Estas posibles modificaciones suelen ser analizadas en estudios clínicos farmacológicos a escala reducida en voluntarios sanos, y en el contexto de análisis secundarios en estudios a gran escala de eficacia y seguridad durante la creación de un producto. En cambio, rara vez se realizan estudios amplios con fármacos no específicos para la obesidad, en sujetos con obesidad.

El rivaroxabán fue evaluado en un estudio clínico farmacológico con voluntarios sanos de más de 120 kg; la exposición y la actividad del fármaco fueron similares a las de sujetos con peso normal. Asimismo, en un análisis por subgrupos de dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, no se observaron cambios en la eficacia del rivaroxabán, en relación con el peso o el índice de masa corporal (IMC); cabe destacar, sin embargo, que el porcentaje de pacientes con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> fue de solo un 10% aproximadamente. Más recientemente, un análisis con datos de un registro electrónico avaló la eficacia y la seguridad del rivaroxabán, respecto de la warfarina, en sujetos con obesidad mórbida (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) y TEV agudo. No obstante, la información disponible hasta ahora debe interpretarse con precaución debido al tamaño reducido de las muestras, la inclusión únicamente de sujetos con obesidad mórbida, y los métodos utilizados

para la identificación de los pacientes con obesidad. En este escenario, el objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia y la seguridad del rivaroxabán, en comparación con la warfarina, en pacientes obesos con TEV, en relación con el IMC. Se realizó un análisis comparativo del riesgo de recurrencia de TEV y de sangrado mayor en pacientes obesos con TEV tratado con alguno de estos fármacos; los datos se obtuvieron del *United States (US) Optum® De-Identified Electronic Health Record (EHR)*.

## Pacientes y métodos

Para el estudio se siguieron las pautas *Reporting of Studies Conducted using Observational Routinely Collected Health Data (RECORD)*; se utilizaron los datos obtenidos entre el 1 de noviembre de 2011 y el 30 de septiembre de 2018. El *Optum® EHR* incluye registros médicos individuales para 97 millones de pacientes asistidos en 700 hospitales y 7000 clínicas de los Estados Unidos. La base de datos aporta información acerca de las prescripciones farmacológicas, los resultados de laboratorio, los signos vitales, las mediciones corporales, los diagnósticos y los procedimientos realizados. Se analizaron pacientes con obesidad y TEV agudo, tratados con rivaroxabán o warfarina como primer anticoagulante, en el transcurso de los 7 días después del evento (fecha índice). Se excluyeron los pacientes con un primer evento de TEV antes de noviembre de 2012, fecha en la que se aprobó el uso de rivaroxabán en los Estados Unidos; los pacientes con cáncer, y los sujetos con otras indicaciones para el uso de anticoagulantes, por ejemplo fibrilación auricular o cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

La obesidad se definió en presencia de un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; el estado de obesidad se subclasificó según las definiciones del *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), como obesidad de clase I (IMC entre 30 y 34.9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad de clase II (IMC entre 35 y 39.9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad de clase III (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).

Los pacientes tratados con rivaroxabán fueron comparados (1:1) con individuos que recibieron warfarina, por medio de puntajes de propensión, calculados con modelos de regresión de variables múltiples, con la consideración de las características demográficas, las comorbilidades y los fármacos utilizados de manera simultánea.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la incidencia de TEV recurrente, en tanto que el criterio principal de valoración de la seguridad fue la incidencia de eventos de sangrado mayor, valorada con el algoritmo validado de Cunningham para la detección de internaciones relacionadas con sangrado. Las hemorragias intracraneal y extracraneal fueron criterios secundarios de valoración. Las variables se analizaron a los 3, 6 y 12 meses en la población con intención de tratamiento. Mediante modelos de regresión de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. Se realizaron diversos análisis de sensibilidad.

## Resultados

Se identificaron 6762 pacientes tratados con rivaroxabán y 8219 enfermos que recibieron warfarina por un evento agudo de TEV, y con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Luego de aplicar puntajes de propensión (1:1), en los análisis se incluyeron 6755 pacientes tratados con cada uno de estos anticoagulantes. El 47% de los enfermos tenía un IMC de entre 30.0 y 34.9 kg/m<sup>2</sup>, el 26% tenía un IMC de entre 35.0 y 39.9 kg/m<sup>2</sup> y el 26% presentaba un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

La mediana de edad de los enfermos fue de 55 años (entre 44 y 65 años) y el 54% eran mujeres. El 31% utilizaba simultáneamente aspirina, el 33% estaba tratado con agentes hipolipemiantes (esencialmente estatinas), y el 22% tenía embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda. Todas las características basales tuvieron diferencias estandarizadas  $< 0.1$  entre las cohortes de rivaroxabán y warfarina.

En el análisis principal de recurrencia de TEV en pacientes con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, el rivaroxabán se asoció con riesgo reducido, en comparación con el uso de warfarina, a los 3, 6 y 12 meses (HR de 0.61, IC 95%: 0.51 a 0.72; HR de 0.65, IC 95%: 0.55 a 0.77, y HR de 0.63, IC 95%: 0.54 a 0.74, respectivamente).

No se registraron diferencias en la incidencia de sangrado mayor entre los grupos, a los 3, 6 o 12 meses (HR de 0.99, IC 95%: 0.68 a 1.44; HR de 0.90, IC 95%: 0.64 a 1.26, y HR de 1.00, IC 95%: 0.73 a 1.36, respectivamente). Los riesgos de hemorragia intracraneal a los 3, 6 y 12 meses (HR de 0.77, IC 95%: 0.17 a 3.44; HR de 0.62, IC 95%: 0.15 a 2.58, y HR de 0.44, IC 95%: 0.14 a 1.40, respectivamente) o de hemorragia extracraneal en los mismos momentos de valoración (HR de 1.01, IC 95%: 0.69 a 1.49; HR de 0.92, IC 95%: 0.65 a 1.30, y HR de 1.04, IC 95%: 0.76 a 1.44, respectivamente) no difirieron de manera significativa entre los pacientes que recibieron rivaroxabán y warfarina. Los análisis exploratorios no revelaron interacciones significativas para las categorías de IMC y la recurrencia del TEV ( $p$  para la interacción  $\geq 0.43$ ) o el sangrado mayor ( $p$  para la interacción  $\geq 0.58$ ), en ningún momento del seguimiento.

En los análisis en los cuales se incluyeron a los pacientes con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> se obtuvieron esencialmente los mismos resultados para la comparación de rivaroxabán y warfarina, en términos de la recurrencia del TEV a los 3, 6 o 12 meses (HR de 0.60, IC 95%: 0.48 a 0.76; HR de 0.64, IC 95%: 0.51 a 0.81, y HR de 0.63, IC 95%: 0.51 a 0.78, respectivamente), o del sangrado mayor (HR de 0.99, IC 95%: 0.61 a 1.63; HR de 0.85, IC 95%: 0.54 a 1.36, y HR de 0.95, IC 95%: 0.64 a 1.43, en el mismo orden). Los análisis por subgrupos de pacientes en relación con la edad ( $\geq 75$  años o  $< 75$  años), el sexo y la presencia o ausencia de diabetes no afectaron los resultados.

## Conclusión

Los resultados del presente estudio con datos del *Optum® De-Identified EHR* indican que, en pacientes con obesidad y TEV agudo, la prescripción de rivaroxabán se asocia con riesgo significativamente reducido de recurrencia de TEV, en comparación con el tratamiento con warfarina, sin que se incremente el riesgo de sangrado. Los hallazgos fueron similares en las distintas categorías de IMC.