

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACOs): PROS Y CONTRAS

Dra V. Martínez Marín

H.U. La Paz-IdiPaz

Madrid



INTRODUCCIÓN

- **ANTICOAGULANTE:** sustancia endógena o exógena que interfiere o inhibe la coagulación de la sangre, creando un estado antitrombótico o prohemorrágico:
 - **Heparinas:** UFH, HBPM
 - **Fondaparinux:** pentasacárido inhibidor indirecto del factor Xa
 - **Anti-vitamina K (orales clásicos):** cumarínicos como el acenocumarol (SINTROM®), aldocumarol (WARFARINA®)
 - **Nuevos anticoagulantes orales (NACOs):** inhibidores directos del factor Xa e inhibidores directos de la trombina.
- **ANTITROMBÓTICO:** incluyen tanto fármacos antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel) como anticoagulantes.

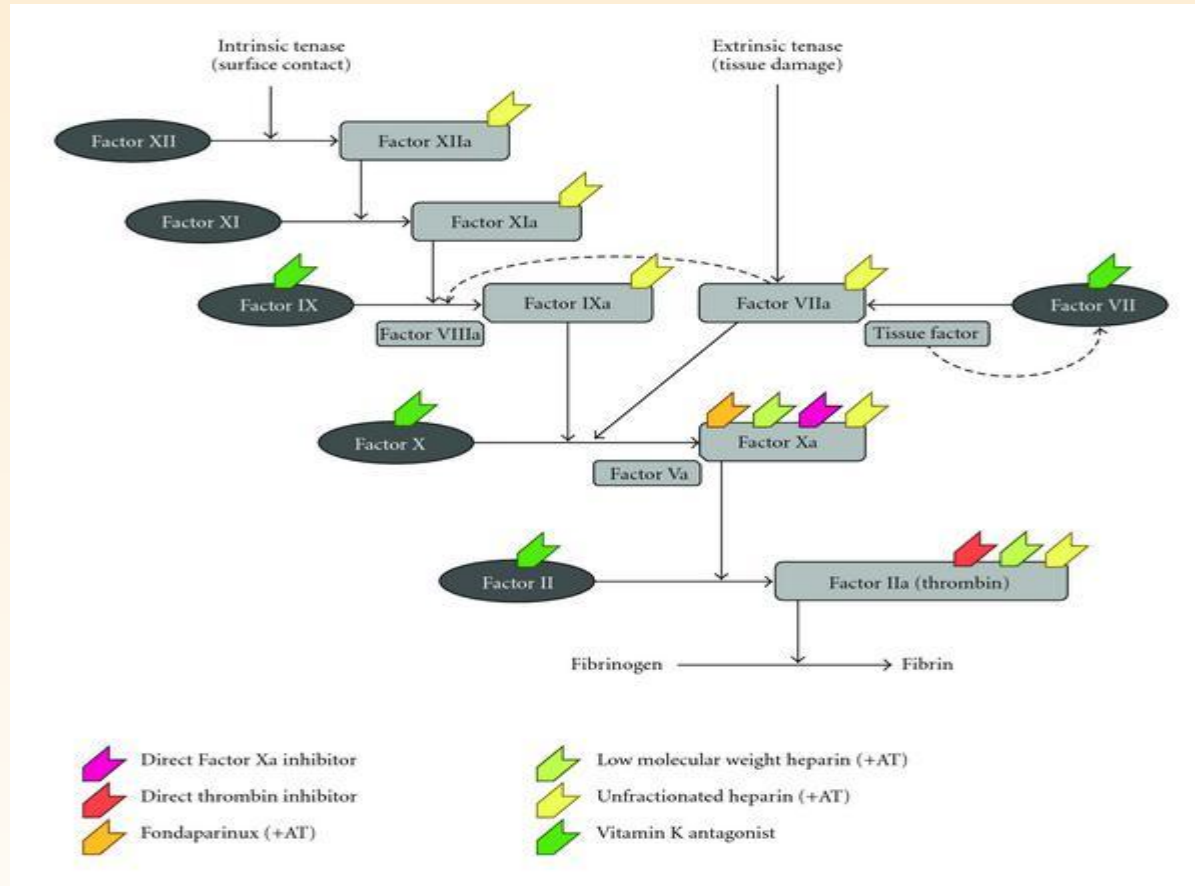


NACOs: TIPOS

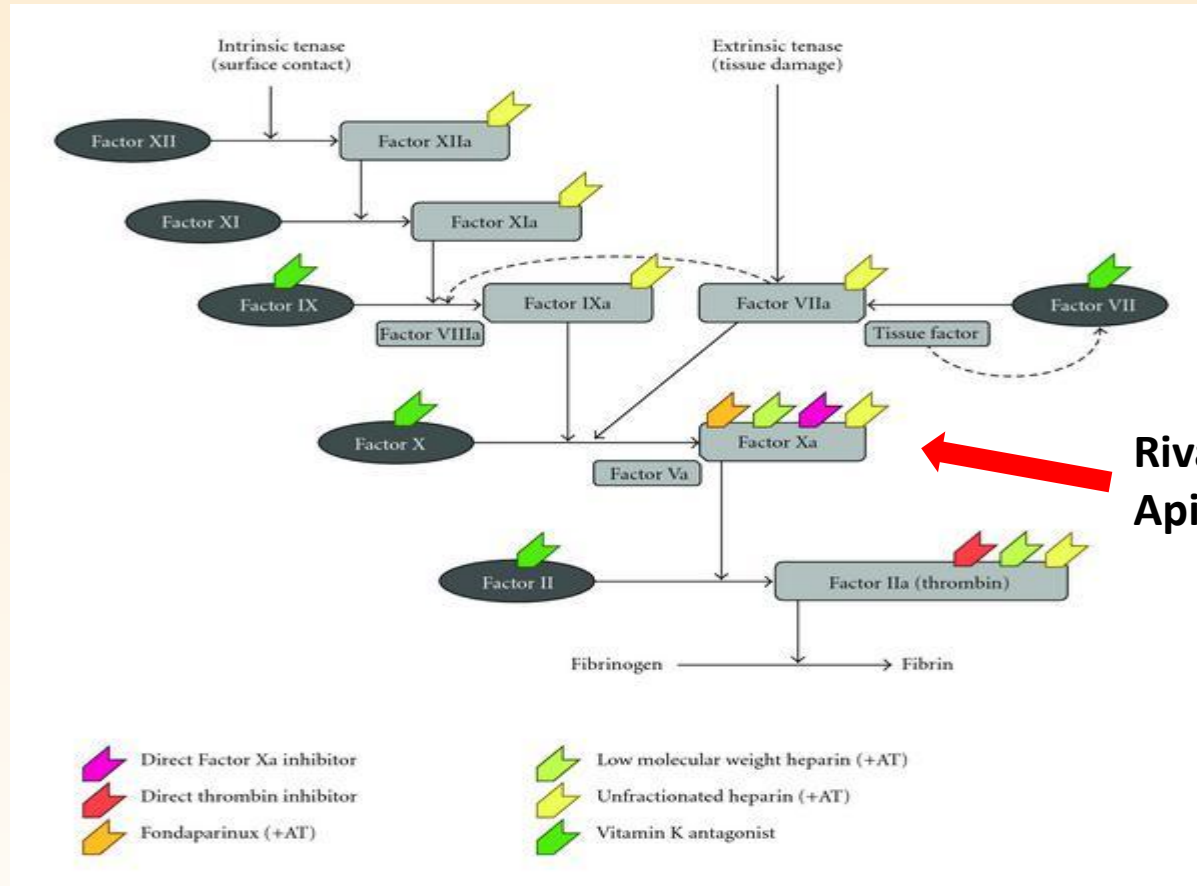
- **INHIBIDORES DIRECTOS DEL FACTOR Xa** (activos, selectivos, competitivos, rápidos y reversibles):
 - RIVAROXABAN = XARELTO®
 - APIXABAN = ELIQUIS®
 - EDOXABAN= LIXIANA® (no disponible en US ni Europa, sólo en Japón)
- **INHIBIDORES DIRECTOS DE TROMBINA** (pro-droga péptidomimética, reversible, competitiva e hidrofílica):
 - DABIGATRAN = PRADAXA®
 - XIMELAGATRAN= EXANTA® (retirado en 2006 por toxicidad hepática y cardiovascular)



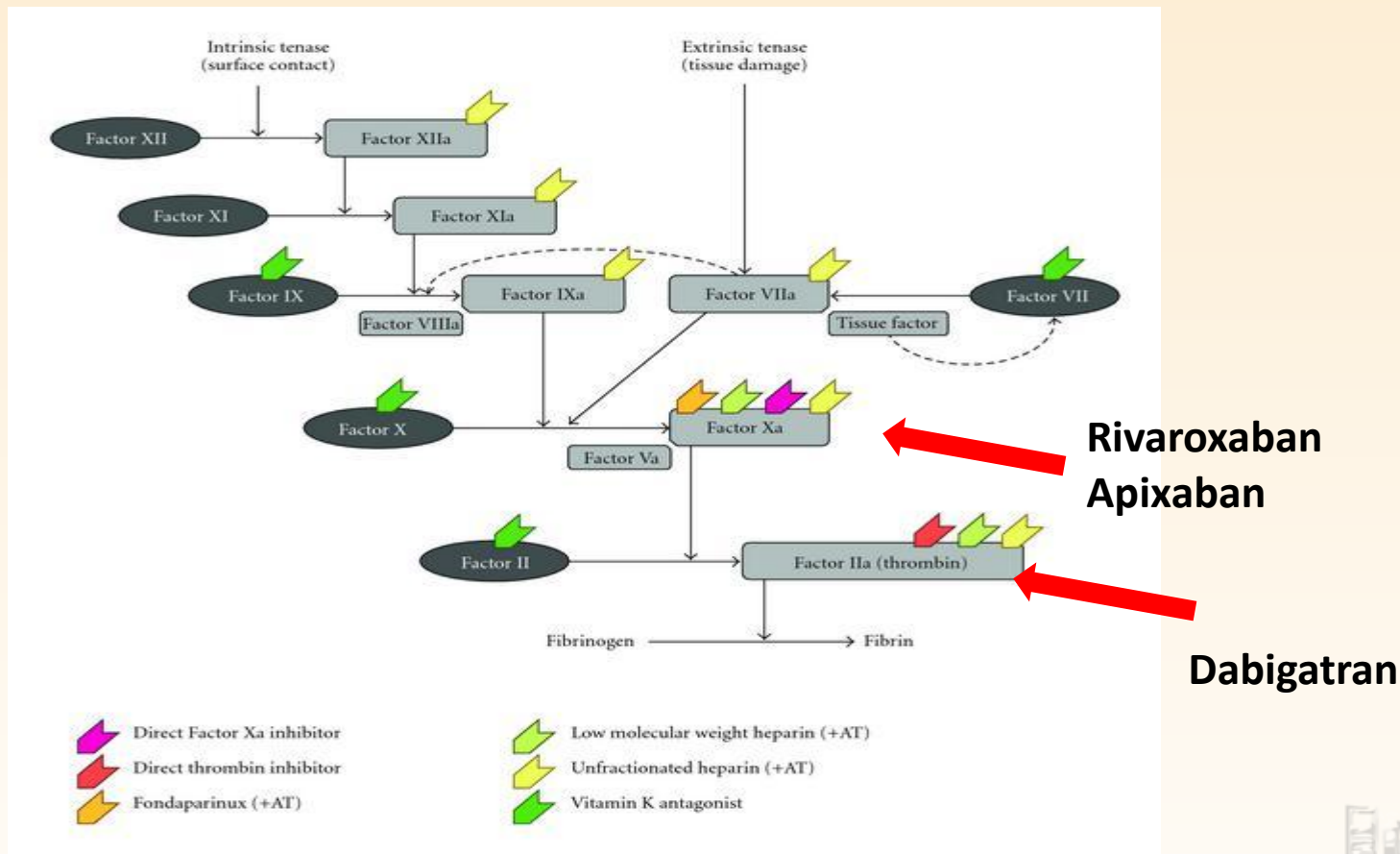
LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN



LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN



LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN



NACOs: FARMACOLOGÍA

Table 3. Pharmacology and FDA-approved indications of the new oral anticoagulants

	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban
Target	Factor II (thrombin)	Factor Xa	Factor Xa
Protein binding	35%	87%	92%–95%
t_{\max}	0.5–2 hours	3–4 hours	2–4 hours
$t_{1/2}$	12–17 hours	8–15 hours	5–9 hours (healthy) 11–13 hours (elderly)
Renal elimination	80%	25%	66%
Drug interactions	P-glycoprotein	CYP3A4 P-glycoprotein	CYP3A4 P-glycoprotein
FDA-approved indications	Nonvalvular AF	Nonvalvular AF	Nonvalvular AF DVT and PE VTE prevention after hip or knee replacement surgery

Abbreviations: AF, atrial fibrillation; DVT, deep vein thrombosis; FDA, Food and Drug Administration; PE, pulmonary embolism; $t_{1/2}$, half-life; t_{\max} , time to maximum concentration; VTE, venous thromboembolism.

NACOs: INTERACCIONES CON FÁRMACOS

Inhibitors

Azole antifungals

Ketoconazole
Itraconazole
Voriconazole
Posaconazole
Fluconazole

Protease inhibitors

Ritonavir
Lopinavir/ritonavir
Indinavir/ritonavir

Immunosuppressive drugs^a

Cyclosporine
Tacrolimus

Other

Clarithromycin
Conivaptan

Inducers

Anti-epileptic drugs

Phenytoin
Carbamazepine

Other

Rifampin
St. John's wort

NOACs: INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA

INDICACIONES:

1. Prevención TVP en pacientes con cirugía ortopédica protésica (cadera/rodilla)
2. Prevención ICTUS y embolia en pacientes con FA no valvular
3. Rivaroxaban: las previas y además en tratamiento y profilaxis 2º de ETV



NOACs: INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA

INDICACIONES:

1. Prevención TVP en pacientes con cirugía ortopédica protésica (cadera/rodilla)
2. Prevención ICTUS y embolia en pacientes con FA no valvular
3. Rivaroxaban: las previas y además en tratamiento y profilaxis 2º de ETV

¿¿¿¿Y EN EL PACIENTE CON
CÁNCER????



NACOs EN PROFILAXIS DE ETV

ESTUDIO	NOAC	N	% CÁNCER	OBJETIVO	EFICACIA	SEGURIDAD
MAGELLAN ¹	Ribaroxaban vs enoxaparina	8101	7% activo vs Vs 7,3% activo	Tromboprofilaxis en paciente médico hospitalizado	Superior (subgrupo con cáncer peor)	↑ sangrado P <0.05
ADOPT ²	Apixaban vs enoxaparina	6528 (4322 valorables para end-point)	9,6% Activo 3,5% Remoto 6,1%	Tromboprofilaxis en paciente médico hospitalizado	No inferior (subgrupo con cáncer igual)	↑ sangrado P= 0.04

NACOs EN PROFILAXIS DE ETV

ESTUDIO	NOAC	N	% CÁNCER	OBJETIVO	EFICACIA	SEGURIDAD
MAGELLAN ¹	Rivaroxaban vs enoxaparina	8101	7% activo vs Vs 7,3% activo	Tromboprofilaxis en paciente médico hospitalizado	Superior (subgrupo con cáncer peor)	↑ sangrado P <0.05
ADOPT ²	Apixaban vs enoxaparina	6528 (4322 valorables para end-point)	9,6% Activo 3,5% Remoto 6,1%	Tromboprofilaxis en paciente médico hospitalizado	No inferior (subgrupo con cáncer igual)	↑ sangrado P= 0.04

Hipótesis para las diferencias en eficacia de Rivaroxaban vs Apixaban en tromboprofilaxis en pacientes con cáncer.

- Distinta posología y variabilidad de intensidad anticoagulación en 24h
- Interacciones farmacológicas
- Interacción con células tumorales

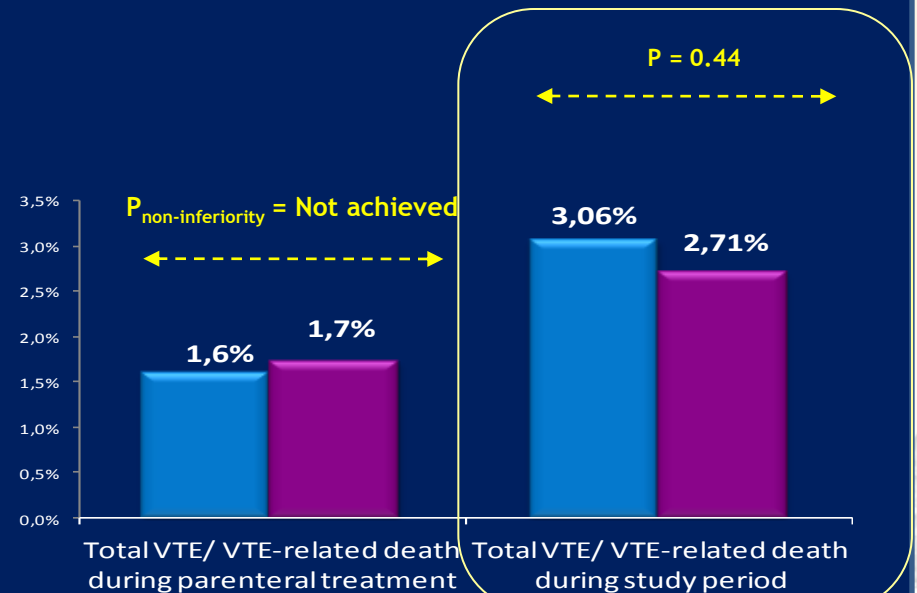
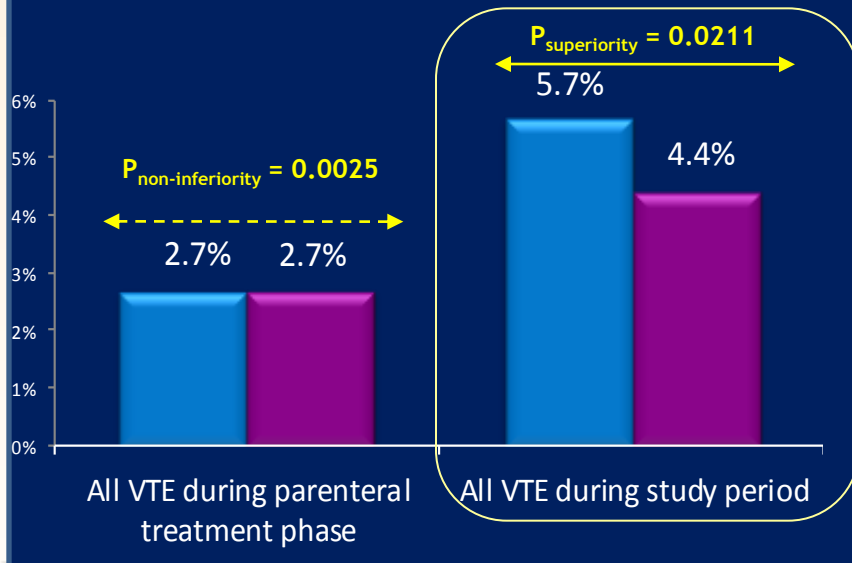
NACOs EN PROFILAXIS DE ETV

MAGELLAN vs. ADOPT - EFFICACY

MAGELLAN

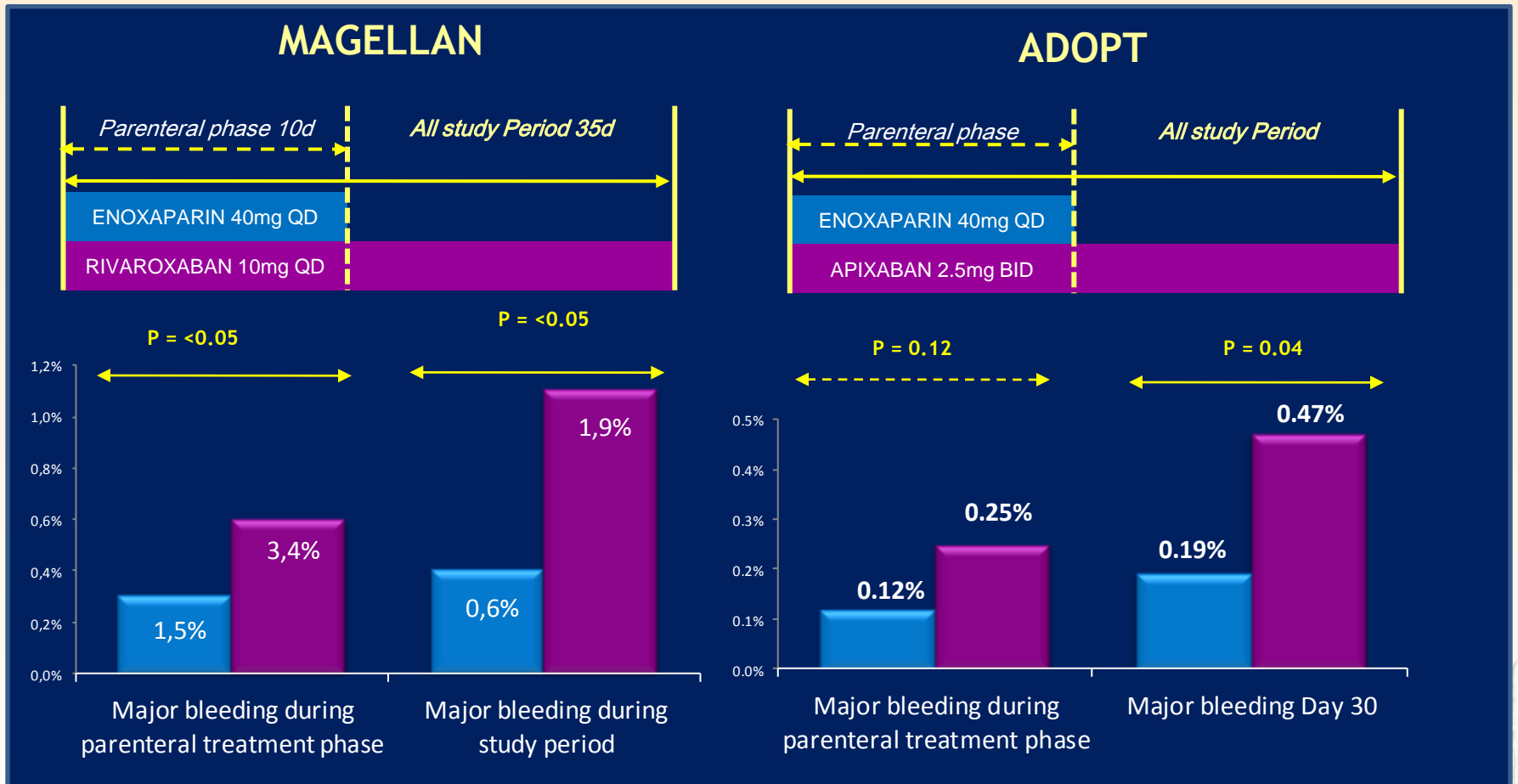


ADOPT



NACOs EN PROFILAXIS DE ETV

MAGELLAN vs. ADOPT - SAFETY



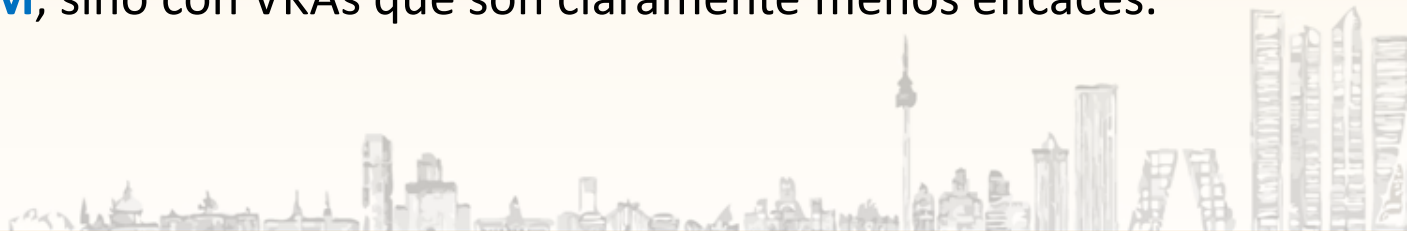
NACOs: ESTUDIOS RANDOMIZADOS EN TTO DE VTE

ESTUDIO	NOAC	N	% CÁNCER	OBJETIVO	EFICACIA	SEGURIDAD
Amplify¹	Apixaban (10mg→5mg) vs Enox + VKAs	2695	2,5% activo Vs 2,8% activo	TVP o EP sintomáticos	No inferior	↓sangrados P <0.001
Einstein²	Ribaroxavan (15mg→20mg) vs Enox + VKAs	3449	6,8% activo Vs 5,2% activo	TVP sintomática	No inferior	No diferencias
Einstein-PE³	Ribaroxavan (15mg→20mg) vs Enox + VKAs	4833	4,7% activo Vs 4,5% activo	EP sintomático	No inferior	No diferencias
Re-Cover⁴	Dabigatran (150mg/12h) Vs VKAs	2564	5% vs 4,5%	TVP o EP sintomático	No inferior	No diferencias

1. Agnelly et al. NEJM. 2013
2. Bauersachs et al. NEJM 2010
3. Büller et al. NEJM 2012
4. Schulman S et al. NEJM 2009

NACOs: CONCLUSIÓN DE ESTUDIOS RANDOMIZADOS EN TTO DE VTE

- Similar eficacia y seguridad a VKA en pacientes **NO** oncológicos
- **Ausencia de datos sólidos en población oncológica**, sólo análisis de subgrupos no definidos en el diseño inicial, no potencia estadística para establecer superioridad o inferioridad.
- La población oncológica comprende sólo un **4.7-6.8%** de los pacientes.
- **No ensayos randomizados** dirigidos sólo en pacientes con cáncer
- **No se han comparado** con el mejor tratamiento en población oncológica, que es la **HBPM**, sino con VKAs que son claramente menos eficaces.



NACOs: CONCLUSIÓN DE ESTUDIOS RANDOMIZADOS EN TTO DE VTE

- Pacientes **muy seleccionados**
- No se han diseñado considerando tipo de **quimioterapia**
- **No hay aumento de sangrado** en población oncológica
- **No impacto en supervivencia global**



NACOs: RECOMENDACIONES DE EXPERTOS EN POBLACIÓN ONCOLÓGICA

Table 5. Criteria for NOAC use in cancer patients requiring anticoagulation

Patient assessment

Risk factors for bleeding

- No major bleeding events in the past 2 months
- Absence of intracranial or visceral tumor at high risk for major bleeding

Platelets

- Platelet count $>50,000$ per μL
- No anticipated decrease due to disease or chemotherapy

Coagulation studies

- Normal PT, PTT, and fibrinogen

Liver function tests

- No significant hepatic impairment (e.g., Child-Pugh B or C, cirrhosis)

Renal function

- CrCl >30 mL/min (rivaroxaban)
- CrCl >15 mL/min (dabigatran and apixaban)
- No anticipated fluctuations due to nephrotoxic chemotherapy or other drugs

Medications

- No concomitant use of drugs with strong effect on CYP3A4 and/or P-glycoprotein

NACOs: RECOMENDACIONES DE EXPERTOS EN POBLACIÓN ONCOLÓGICA

Table 5. Criteria for NOAC use in cancer patients requiring anticoagulation

Patient assessment

Risk factors for bleeding

No major bleeding events in the past 2 months

Absence of intracranial or visceral tumor at high risk for major bleeding

Platelets

Platelet count $>50,000$ per μL

No anticipated decrease due to disease or chemotherapy

Coagulation studies

Normal PT, PTT, and fibrinogen

Liver function tests

No significant hepatic impairment (e.g., Child-Pugh B or C, cirrhosis)

Renal function

CrCl >30 mL/min (rivaroxaban)

CrCl >15 mL/min (dabigatran and apixaban)

No anticipated fluctuations due to nephrotoxic chemotherapy or other drugs

Medications

No concomitant use of drugs with strong effect on CYP3A4 and/or P-glycoprotein

NACOs: ANTÍDOTOS

Table 2
Reversal strategy recommendations for old and new anticoagulants

Agent	Pharmacological characteristics	Target	Lab investigations	Reversal strategies*
Vitamin K antagonists	T½ 36-48 hours (Warfarin), liver metabolism	Vitamin K dependent factor synthesis	PT (INR)	Vitamin K, PCC, activated PCC, FFP
Unfractionated heparin	T½ (1-2 hours)	Antithrombin, factor Xa, factor IIa	aPTT	Protamine sulfate
Low molecular weight heparin	T½ (3-13 hours), renal excretion	Predominant factor Xa	Anti Xa	Protamine sulfate partially helpful; rFVIIa
Dabigatran	T½ (14-17 hours), 80% renal excretion	Factor IIa	APTT (screen) Hemoclot	activated PCC, recombinant FVIIa, PCC
Rivaroxaban	T½ (9-15 hours), 33% renal excretion	Factor Xa	PT (screen) Anti Xa	PCC, activated PCC, recombinant FVIIa
Apixaban	T½ (9-14 hours), 25% renal excretion	Factor Xa	Anti Xa	PCC, activated PCC, recombinant FVIIa
Edoxaban	T½ (6-11 hours), 50% renal excretion	Factor Xa	Anti Xa	PCC, activated PCC, recombinant FVIIa

INR-International normalized ratio; FFP- Fresh frozen plasma; PCC-Prothrombin complex concentrate; PT-prothrombin time; aPTT-activated prothrombin time; VKA-Vitamin K antagonists

*Reversal agents with modestly proven efficacy and lack of specific antidote

NACOs: ANTÍDOTOS

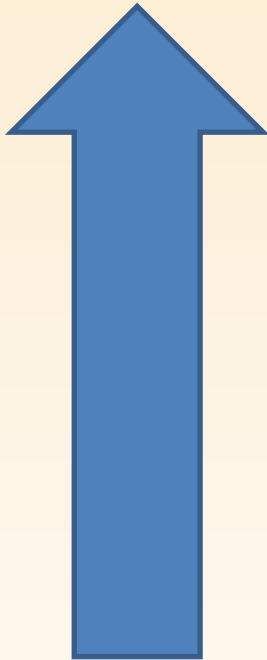
Table 2
Reversal strategy recommendations for old and new anticoagulants

Agent	Pharmacological characteristics	Target	Lab investigations	Reversal strategies*
Vitamin K antagonists	T½ 36-48 hours (Warfarin), liver metabolism	Vitamin K dependent factor synthesis	PT (INR)	Vitamin K, PCC, activated PCC, FFP
Unfractionated heparin	T½ (1-2 hours)	Antithrombin, factor Xa, factor IIa	aPTT	Protamine sulfate
Low molecular weight heparin	T½ (3-13 hours), renal excretion	Predominant factor Xa	Anti Xa	Protamine sulfate partially helpful; rFVIIa
Dabigatran	T½ (14-17 hours), 80% renal excretion	Factor IIa	APTT (screen) Hemoclot	activated PCC, recombinant FVIIa, PCC
Rivaroxaban	T½ (9-15 hours), 33% renal excretion	Factor Xa	PT (screen) Anti Xa	PCC, activated PCC, recombinant FVIIa
Apixaban	T½ (9-14 hours), 25% renal excretion	Factor Xa	Anti Xa	PCC, activated PCC, recombinant FVIIa
Edoxaban	T½ (6-11 hours), 50% renal excretion	Factor Xa	Anti Xa	PCC, activated PCC, recombinant FVIIa

INR-International normalized ratio; FFP- Fresh frozen plasma; PCC-Prothrombin complex concentrate; PT-prothrombin time; aPTT-activated prothrombin time; VKA-Vitamin K antagonists

*Reversal agents with modestly proven efficacy and lack of specific antidote

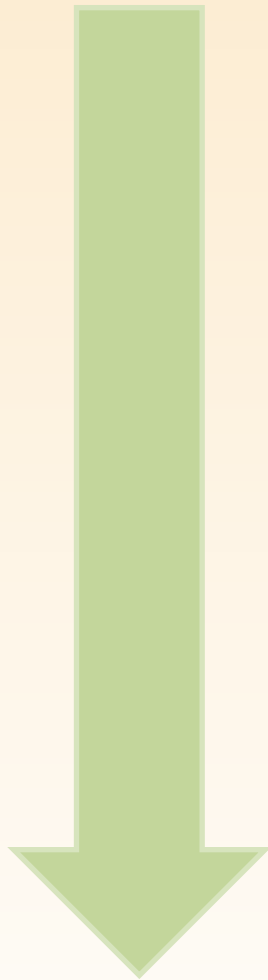
NACOs: PROS



- Orales
- Rápido inicio de acción
- Vida media corta
- No necesaria monitorización laboratorio, amplia ventana terapéutica
- Inactivan los factores diana tanto en su forma circulante como unida al trombo
- No interacción con la comida, solo se retrasa el pico de concentración máxima
- Menos interacciones farmacológicas que los VKAs



NACOs: CONTRAS

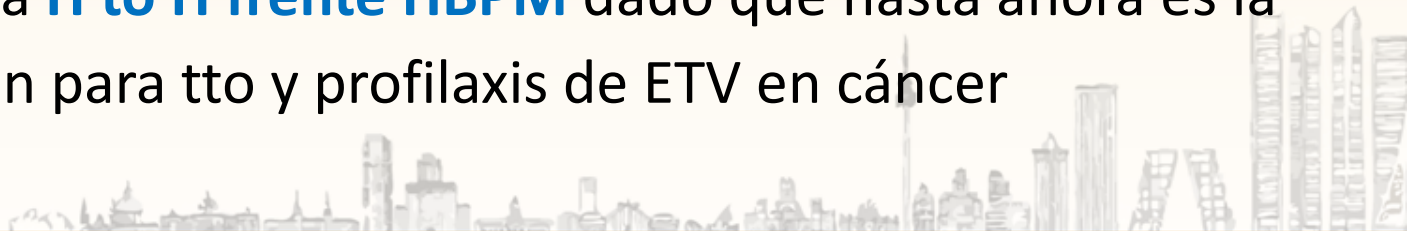


- Más caros
- Vida media corta, posología varias dosis/día
- No existen test de laboratorio estandarizados ni rangos terapéuticos establecidos
- Menor evidencia derivada ensayo clínico randomizado
- No ensayos en población oncológica
- Alteraciones en tracto GI (cirugía, carcinomatosis, etc) o N/V pueden influir en su absorción dada la posología oral
- Interacciones con la QT desconocidas
- Se desconoce interacción con la afectación tumoral hepática
- Se afectan por I. Renal y el efecto de la obesidad se desconoce
- No se sabe el manejo peri-procedimientos invasivos
- No se puede ajustar la dosis rápidamente (trombocitopenia, urgencia vital)
- No existe un antídoto específico y eficaz



NACOs: CONCLUSIONES

- Son fármacos **atractivos por su mecanismo de acción** y potencial mayor eficacia
- Opción **al menos tan eficaz y segura como un VKAs** en **población global**
- **Falta de evidencia** científica en **paciente oncológico**, por tanto ninguna guía recomienda su uso en este subgrupo
- Necesitamos más estudios de NACOs en cáncer para resolver **cuestiones pendientes** (eficacia, seguridad, interacciones, efecto con céls tumorales y supervivencia...)
- Lo ideal sería **H to H frente HBPM** dado que hasta ahora es la mejor opción para tto y profilaxis de ETV en cáncer



MUCHAS GRACIAS

