



1. LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES (NACO).
2. EPISTANE Y EPISDROL: CASOS DE COLESTASIS HEPÁTICA.

1. LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES: DABIGATRÁN, RIVAROXABÁN Y APIXABÁN.

Introducción

Durante décadas, la anticoagulación oral en el tratamiento y prevención de la tromboembolia venosa ha sido posible gracias a la utilización de fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK). Los AVK también han hecho posible la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA), la prevención de embolias y trombosis en portadores de válvulas mecánicas cardíacas y para otras indicaciones. La investigación para encontrar una alternativa a los AVK, nos ha llevado a los nuevos anticoagulantes: dabigatrán (Pradaxa®), rivaroxabán (Xarelto®) y apixabán (Eliquis®); estos fueron inicialmente aprobados por las agencias reguladoras para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Con posterioridad, estos medicamentos han sido desarrollados para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA y en otras indicaciones (Ej.: tratamiento del TEV y síndrome coronario agudo) (Tabla 2). Siendo en la FA donde se ha puesto más la lupa, dado que son tratamientos crónicos a dosis más altas que para el resto de indicaciones y hay una mayor número de pacientes.

La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, estimándose una prevalencia en la población general del 1-2%. Se asocia con un riesgo sustancial de mortalidad y morbilidad, derivada del desarrollo de ictus y otros episodios tromboembólicos.

La prevención de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la FA se basa en el tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales o fármacos antiplaquetarios, en función del riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente. Las principales guías de práctica clínica coinciden en la recomendación de optar por el tratamiento anticoagulante en aquellos pacientes con riesgo tromboembólico elevado (CHADS₂ ≥ 2).

En la actualidad, se dispone de 5 anticoagulantes orales (ACOs), autorizados en España, con indicación en la prevención del ictus y la embolia sistémica (ES) en pacientes con FA no valvular (FANV) (Tabla 1).

Tabla 1. ANTICOAGULANTES ORALES AUTORIZADOS.

| ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVKs) | NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACOs) | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---|
| | Inhibidores directos de la Trombina | Inhibidores directos del Factor Xa de coagulación |
| Acenocumarol Warfarina | Dabigatrán | Rivaroxán Apixabán |

Mecanismo de acción de los NACOs

Dabigatrán: dabigatrán etexilato es un profármaco, tras su administración oral, se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante esterasas en plasma y en hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. La trombina es un enzima clave en la hemostasia que, fundamentalmente, cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina, por lo que su inhibición dificulta la formación del trombo. Dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Apixabán y rivaroxabán: son inhibidores reversibles, directos y altamente selectivos del factor Xa. No requieren antitrombina III para la actividad antitrombótica. Ambos fármacos inhiben el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protombinasa. Carecen de efectos directos sobre la agregación plaquetaria, aunque inhiben indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixabán y rivaroxabán previenen tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Ventajas y limitaciones

A diferencia de los AVKs, los NACOs (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) presentan un rápido comienzo de acción, un efecto antitrombótico predecible, y una menor probabilidad de interacciones con otros fármacos y con alimentos. Este perfil farmacológico hace posible su administración a dosis fijas, sin necesidad de monitorización y ajuste posológico periódico.

Sin embargo, los nuevos fármacos no están exentos de limitaciones. De hecho, aunque la eliminación de la necesidad de monitorización se considera una ventaja, la falta de seguimiento podría afectar a la adherencia al tratamiento, dificultando además la identificación de aquellos pacientes no cumplidores. Teniendo en cuenta la corta semivida de estos fármacos, el cumplimiento terapéutico cobra especial importancia, ya que el olvido de dosis puede afectar en poco tiempo a la efectividad del tratamiento.

Por otra parte, aunque la probabilidad de interacciones es menor, estos fármacos no están libres de ellas. Con dabigatrán, se han descrito interacciones con inductores e inhibidores de la glicoproteína-P. Rivaroxabán puede interaccionar además con cualquier inductor o inhibidor de CYP3A4. Adicionalmente, en contraste con la amplia

experiencia de uso de los AVKs, todavía no se dispone de evidencia sobre la seguridad a largo plazo de los NACOs. Por otra parte, la ausencia de un antídoto específico dificulta el manejo de las potenciales complicaciones hemorrágicas que pudieran surgir durante el tratamiento. Finalmente, el coste del tratamiento es ostensiblemente superior al del tratamiento tradicional con AVKs, aún teniendo en cuenta los costes derivados de la monitorización del INR.

Recomendaciones de uso

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ha elaborado un informe de posicionamiento terapéutico: "Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular", donde se establecen unos criterios comunes para todo el SNS.

En la Región de Murcia se valoró, en el seno de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica, la utilización racional de dichos anticoagulantes y se estableció que, en general, y antes de empezar a analizar situaciones concretas, se recomienda la terapia anticoagulante oral en pacientes con FANV y con una puntuación **CHADS₂ ≥ 2**, siendo el tratamiento de elección los antagonistas de la vitamina K hasta alcanzar un INR estable en un rango de 2-3. Ahora bien, teniendo en cuenta los datos actuales de

balance beneficio-riesgo y de coste-efectividad, el posicionamiento terapéutico con respecto a los NACO debería realizarse en función de las siguientes recomendaciones:

- En pacientes mal controlados con AVK:
 1. Identificar la causa y mejorar su seguimiento asistencial. Si la causa del control inadecuado es la falta de adherencia terapéutica, no es de esperar que el cambio a dabigatrán mejore el tratamiento (no cambiar a dabigatrán en pacientes con control inadecuado de INR por falta de adherencia terapéutica).
 2. Considerar NACO como una alternativa terapéutica sólo en pacientes en los que esté contraindicado el acenocumarol o la warfarina, o en los que no se consigue un adecuado control del INR a pesar de todos los esfuerzos o en aquellos con imposibilidad de acceso al control del INR convencional.
- No cambiar de fármaco anticoagulante a los pacientes que actualmente están bien controlados AVK y que presentan un INR en niveles adecuados por encima del 65% del tiempo de tratamiento.
- **CONSIDERAR NACO como opción terapéutica en aquellos pacientes que pese a un buen control de INR en tratamiento con AVK sufren episodios tromboembólicos arteriales graves.**

| Tabla 2. INDICACIONES AUTORIZADAS PARA LOS NACOs. | | |
|---|---|---|
| DABIGATRÁN (PRADAXA®) | RIVAROXABÁN (XARELTO®) | APIXABÁN (ELIQUIS®) |
| Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos. Dosis: 75 y 110 mg EMA: 18/03/2008 | Prevención del tromboembolismo venoso en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Dosis: 10 mg EMA:30/09/2008 | Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Dosis: 2.5 mg EMA: 18/03/2011 |
| Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo: Ictus, ataque isquémico transitorio previos; Insuficiencia cardíaca sintomática ≥ Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA); Edad ≥ 75 años; Diabetes mellitas; Enfermedad coronaria y/o Hipertensión. Dosis de 150 y 110 mg EMA: 04/08/2011 | Prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos. Dosis:15 y 20 mg EMA: 23/09/2011 | Prevención de ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación atrial no valvular (NVAf) con uno o más factores de riesgo, tales como ictus previo o ataque isquémico previo o ataque isquémico transitorio (TIA), edad superior o igual a 75 años, hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca sintomática de Clase II (NYHA) o mayor. Dosis de 5 mg y 2.5 mg EMA: 20/09/2012 |
| | Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de la TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos. Dosis:15 y 20 mg EMA: 23/09/2011 <i>INDICACIÓN ACTUALMENTE NO FINANCIADA EN EL MARCO DEL SNS.</i> | |
| | En la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados. Dosis: 2.5 mg EMA: 26/06/2013 <i>NO COMERCIALIZADO</i> | |

- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) (excepto durante la fase aguda), en los que los beneficios de la anticoagulación superen los riesgo hemorrágico, así como aquellos pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC.

Considerando, en cualquier caso, las precauciones de uso en pacientes con función renal disminuida, riesgo coronario y de hemorragia gastrointestinal, e interacciones específicas (Tabla 4).

Tabla 3. PRECAUCIONES EN EL USO Y MANEJO DE LOS NACOs

- Posologías diferentes en las distintas indicaciones.
- No indicados en FA de origen valvular.
- Riesgo en caso de abandonos del tratamiento o mala adherencia. Necesidad de cumplimiento terapéutico.
- Fracaso renal inesperado y riesgo hemorrágico, buscar signos de sangrado o enfermedades que conlleven sangrado ([ACOs DHPCL 11sep2013](#))
- Revisar tratamientos en busca de posibles interacciones.
- Necesidad de controlar la función renal y ajustar las dosis.
- Control de la función hepática con dabigatrán y apixabán.
- Ajuste de dosis por edad y peso con dabigatrán y apixaban.
- No almacenar las cápsulas de dabigatrán fuera del blister (aumento del riesgo de hemorragia).

Análisis de las notificaciones de FEDRA

A fecha 31/12/2013 se identifican en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) 484 notificaciones espontáneas en las que aparecen entre los fármacos sospechosos algún NACO: dabigatrán 332 (68.6%), rivaroxabán 140 (28,9%) y apixabán 12 (2.5%).

La fecha de autorización, consumos, dosis,... difiere entre ellos, como puede verse en la Tabla 2, por lo que a partir de estos datos no pueden hacerse comparaciones.

Un porcentaje elevado de las notificaciones fueron consideradas graves, siendo para el dabigatrán el 78,9% y para rivaroxabán 76.4%, el criterio de gravedad más frecuente fue ingreso hospitalario para dabigatrán y médicamente significativo para rivaroxabán.

Más del 70 % de las notificaciones asociadas a dabigatrán y rivaroxabán contienen términos que se distribuyen bajo los órganos "Gastrointestinal", "Sistema Nervioso" y "Trastornos generales y en el lugar de administración", siendo las gastrointestinales las más frecuentemente notificadas con dabigatrán, y las del sistema nervioso en el caso del rivaroxabán.

En el caso del dabigatrán podría deberse a su baja disponibilidad y a que la activación por esterases en el tracto digestivo origina altas concentraciones de dabigatrán activo en colón, tal y como se barajó en un subanálisis del estudio RE-LY donde se referencia un incremento de la localización del sangrado gastrointestinal en el tracto gastrointestinal inferior en pacientes mayores de 75 años: dosis de dabigatrán 110mg/12h (47%), dabigatrán 150 mg/12 h (47%) frente a warfarina (25%). Los pacientes ancianos presentan mayor riesgo debido a mayor prevalencia de patología diverticular y angiodisplasia, se debe incidir en la identificación de factores de riesgo tal y como figura en la ficha técnica de dabigatrán.

En el Centro de Farmacovigilancia de Murcia hasta finales del 2013, se han recibido 21 notificación con NACO, 16 con dabigatrán, 4 con rivaroxaban y 1 con apixaban, el 85 % han sido consideradas graves, 4 provocan discapacidad persistente, 10 precisan ingreso hospitalario y en 8 se seleccionó el criterio de gravedad de médicamente significativas. Relacionadas con trastornos hemorrágicos se han recibido 8 notificaciones todas con dabigatran en las cuales se describen 12 trastornos hemorrágicos: 6 del tracto gastrointestinal (1 hemorragia retroperitoneal, 2 hemorragia gastrointestinal, 2 hematemesis y 1 hemorragia del intestino delgado), 4 hemorragias del sistema nervioso (2 Hematoma subdural, 1 hemorragia subaracnoidea, y 1 intraventricular) y 2 en el sistema renal (1 hematuria y 1 hemorragia renal), además de una insuficiencia renal aguda, se debe mencionar que en el caso del dabigatrán el 80% del fármaco se excreta vía renal, de ahí la necesidad de controlar la función renal.

Tabla 4. PRINCIPALES INTERACCIONES DE LOS NACOs.

| | EVITAR USO CONCOMITANTE | USAR CON PRECAUCIÓN | AJUSTE DE DOSIS | INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS |
|--------------------|---|--|---|---|
| DABIGATRAN | Ketoconazol vía sistémica, itraconazol, ciclosporina, tacrolimus, dronedarona, ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína | | Verapamilo Reducir dosis de dabigatran a 110 mg/12 horas | Otros medicamentos que deben utilizarse con precaución: AAS, AINES, antiplaquetarios, aceites de pescado, trombolíticos, ISRS o inhibidores selectivos de la serotonina y de norepinefrina. |
| RIVAROXABÁN | Ketoconazol vía sistémica, itraconazol, voriconazol, posaconazol, dronedarona, ritonavir. | Rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. | | |
| APIXABÁN | Ketoconazol vía sistémica, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir. | Rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. | | |

2. EPISTANE Y EPISDROL: CASOS DE COLESTASIS HEPÁTICA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha tenido conocimiento, en los últimos meses, a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) de tres notificaciones espontáneas de casos graves de colestasis hepática asociadas al uso de los productos Epistane y Episdrool, paralelamente se han recibido varias denuncias procedentes de los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado. ([ICH \(MI\) 9/2013](#))

Epistane y Episdrool se comercializaban como productos alimenticios, destinados a su consumo en el entorno del fisiculturismo, presentándose como alternativa a los esteroides anabólicos para aumentar la masa y la fuerza muscular. Ambos productos contienen entre su composición metilepitostanol, una prohormona que se metaboliza en el organismo dando lugar a una sustancia hormonal, el desoximetiltestosterona (17a-metil-5a-androst-2-es-17-o1), que puede producir efectos adversos que, en función del individuo y de la duración del tratamiento, pueden ser importantes y, en ocasiones, irreversibles. Es importante indicar que existe información de reacciones adversas producidas por productos comercializados como complementos alimenticios para el fisiculturismo, en cuyo etiquetado aparecen esteroides o alternativas a esteroides, cuyo consumo se ha asociado a lesiones hepáticas graves, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal y embolia pulmonar, que han sido publicadas por otras autoridades sanitarias.

Debido a las circunstancias que suelen acompañar el consumo de estos productos, se considera que pueden llegar a ocasionar un importante riesgo para la salud. En la Región de Murcia se sospecha que también ha habido algún caso de colestasis relacionada con alguno de estos productos, si tiene sospecha de los mismos, por favor notifíquelo.

SUSCRIPCIÓN A BOLETINES EN FORMATO ELECTRÓNICO

Se ha creado una lista de distribución para la suscripción on line de los boletines editados por el CIEMPS. Envíe un e-mail a ciemps@listas.carm.es facilitando su nombre y apellidos y la dirección de correo donde desea recibirlo.

Se recuerda a los profesionales sanitarios el deber de notificar con celeridad al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, incluidas aquellas derivadas de cualquier uso al margen de los términos de la autorización de comercialización y abuso, así como errores de medicación, mediante los medios disponibles a tal efecto, según el art. 53 de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el art. 6 del RD 577/2013 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y con prioridad:

- **Reacciones adversas graves**, es decir, que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen una discapacidad o invalidez significativa o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- **Reacciones adversas inesperadas** cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- Reacciones adversas relacionadas con **medicamentos sujetos a un seguimiento adicional**.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.
Teléfono: 968 36 66 45/44 Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº6 bajo 30001—Murcia

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud: www.murciasalud.es/ciemps

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.

ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993