

EDOXABÁN

López Sánchez P¹, Martínez Sesmero JM²

S^o Farmacia. ¹Gerencia de Atención Integrada de Tomelloso. ²Complejo Hospitalario de Toledo

Edoxabán es un nuevo anticoagulante oral que actúa como inhibidor directo y selectivo del factor de coagulación Xa libre y unido al coágulo. Presenta, al igual que, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, un perfil beneficio/riesgo favorable similar para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas.

INDICACIONES

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

Indicación no financiada: Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en adultos¹.

POSOLOGIA

La posología habitual es de 60 mg una vez al día. Se ha de disminuir la dosis a 30 mg al día en aquellos pacientes con al menos 1 de los 3 siguientes criterios:

1. insuficiencia renal moderada o grave (ClCr: 15-50 mL/min).
2. Peso corporal \leq 60 kg.
3. Tratamiento con los siguientes inhibidores de la glicoproteína-P: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol².

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Edoxabán es un inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del factor Xa, que se encuentra en la última vía común de la cascada de coagulación. Edoxabán inhibe el factor Xa libre y la actividad de la protrombinasa. La inhibición del factor Xa en la cascada de coagulación reduce la producción de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos².

Edoxabán se absorbe alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el

62 %. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en 3 días. Sobre su eliminación, se ha visto que en sujetos sanos el aclaramiento total estimado es de 22 (\pm 3) l/hora; el 50 % se elimina por vía renal. El aclaramiento renal representa aproximadamente el 35 % de la dosis administrada. La $t_{1/2}$ con la administración oral es de 10 a 14 horas.

EFICACIA CLÍNICA

Prevención del ictus y embolia sistémica en FANV

El ensayo clínico pivotal **ENGAGE AF-TIMI 48**³ es un estudio Fase III, de asignación aleatoria, doble ciego, controlado, de tres grupos: 60 mg/día, 30 mg/día de edoxabán, y warfarina. Se incluyeron pacientes \geq 21 años, con FA documentada en los 12 meses previos, riesgo tromboembólico moderado-alto (CHADS2 \geq 2) e indicación de anticoagulación durante la duración del ensayo.

El análisis principal de eficacia tenía como objeto demostrar la no inferioridad de edoxabán frente a warfarina con respecto al primer ictus o evento embólico sistémico (EES) que ocurriera durante el tratamiento o en los 3 días siguientes a la última dosis tomada en la población por intención de tratar modificada (mITT). El resultado mostró una tasa del 1,50% por año en el grupo de warfarina bien controlada, el 1,18% al año en el grupo de edoxabán a dosis alta ($p > 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,02$ para superioridad) y el 1,61% al año en el grupo de dosis baja de edoxabán ($p = 0,005$ para no inferioridad; sin diferencias significativas para superioridad).

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

El estudio **Hokusai-VTE**⁴ (aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento de grupos paralelos, con diseño de no inferioridad) comparaba la eficacia y la

seguridad de un tratamiento inicial con una heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) seguida de edoxabán 60 mg una vez al día frente al tratamiento estándar (tratamiento inicial con enoxaparina, continuado con warfarina [INR 2,0-3,0]) en el tratamiento de la tromboembolia venosa (TEV) sintomática. El objetivo primario de eficacia fue la TEV sintomática recurrente.

Se demostró que edoxabán 60 mg una vez al día después del tratamiento inicial con heparina frente al tratamiento estándar no es inferior al tratamiento recibido por el grupo de pacientes aleatorizados a warfarina con TTR bien controlado.

Un programa clínico integral de fase III, aleatorizado, a doble ciego, con doble simulación, que comprende los estudios **STARS E-3**⁵, **STARS J-5**⁶ y **STARS J-4**⁷ con edoxabán estableció su eficacia y su seguridad en la prevención del TEV tras cirugía ortopédica. Este programa STARS demostró que edoxabán es más efectivo que enoxaparina en la prevención de TEV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.

No existen estudios que comparen edoxabán y los demás anticoagulantes orales directos (ACOD) entre sí. Y existen notables diferencias metodológicas entre los estudios que comparan los ACOD con antagonistas de la vitamina K (AVK) (acenocumarol y warfarina) que impiden hacer comparaciones indirectas entre ellos².

En un metanálisis de los 4 ensayos controlados de fase III en FANV, los anticoagulantes orales directos redujeron el riesgo de EES en un 37% (IC95%, 0,43-0,91; $p = 0,01$)⁸.

SEGURIDAD

Tanto en el ENGAGE AF-TIMI 48³ como en el Hokusai-VTE⁴, se demostró reducción estadísticamente significativa de la tasa de sangrado mayor entre el régimen de dosis alta de edoxabán (2,75%) y el régimen de dosis baja (1,61%) en comparación con la warfarina bien controlada (3,43%; $p < 0,001$ para ambos grupos).

Con respecto a la hemorragia intracraneal, las tasas fueron significativamente menores con el régimen de dosis alta (0,39%) y los grupos de tratamiento con dosis baja (0,26%) que en el grupo tratado con warfarina (0,85%; $p < 0,001$ para ambas comparaciones). Ambos regímenes de edoxabán también presentaron tasas significativamente menores de sangrado mortal, sangrado con compromiso vital o sangrado no mayor clínicamente relevante y sangrado manifiesto que con warfarina ($p \leq 0,01$ para todas las comparaciones)⁹.

En el análisis de seguridad del programa STARS

edoxabán mostró seguridad similar a la de enoxaparina en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera⁹.

Sobre la tasa de hemorragias digestivas, en comparación con warfarina el grupo de dosis baja de edoxabán tuvo una tasa significativamente menor de hemorragia digestiva (1,23%; $p < 0,001$ en comparación con warfarina), mientras que se observó una tasa significativamente más alta en el grupo de dosis alta de edoxabán (1,51%; $p = 0,03$ frente a warfarina)⁹.

Para evaluar el balance riesgo/beneficio de edoxabán se analizaron además diferentes variables compuestas. La variable “ictus, EES, hemorragia mayor o muerte de cualquier causa” presentó un HR de 0,89 (IC 95 % 0,83- 0,96, $p = 0,003$) (dosis alta de edoxabán vs. warfarina) y de 0,83 (IC 95 % 0,77- 0,90, $p < 0,001$) (dosis baja de edoxabán vs. warfarina). Está contraindicado en hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia⁹.

La experiencia del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD es escasa. En el caso de edoxabán no existe ningún antídoto disponible, sí para dabigatrán. Existen recomendaciones generales para el manejo de complicaciones hemorrágicas, como son, y en este orden: Evaluación de la gravedad y localización de la hemorragia, discontinuación del anticoagulante, tratamiento de soporte (ej, carbón activado, etc.), administración de procoagulante (para edoxabán: concentrado del complejo de protrombina de 4 factores, Factor VIIa recombinante)².

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

1. Los ACOD sólo están financiados en FANV.
2. Los pacientes candidatos a edoxabán deben cumplir los criterios descritos en el IPT de los ACOD (**Tabla 1**).
3. Los ACOD son una opción terapéutica como segunda línea tras la utilización de los AVK.
4. Edoxabán, así como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, presentan un perfil beneficio/riesgo favorable similar para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas.
5. Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán se debe valorar el riesgo tromboembólico y hemorrágico en cada paciente, así como evaluar la función renal y hepática.
6. La no necesidad de monitorización rutinaria de la actividad anticoagulante para los ACOD no es justificación para relajar el seguimiento clínico.

CONCLUSIONES

1. No existen estudios que comparen directamente edoxabán con el resto de ACOD. Por otro lado, las grandes diferencias metodológicas de los estudios, dificulta las comparaciones indirectas entre ellos.
2. Edoxabán 60 mg es no inferior a warfarina en la prevención de ictus (isquémico o hemorrágico) o EES en pacientes con FANV (ITTm), aunque no ha demostrado ser superior (ITT).
3. La falta de antídoto disponible para edoxabán dificulta el manejo de las complicaciones hemorrágicas.
4. La tasa de sangrado mayor se mostró menor de manera estadísticamente significativa con dosis altas y bajas de edoxabán comparado con warfarina.

Tabla 1. Criterios para el uso de los ACOD². (Tabla adaptada del IPT de los ACOD)

1	Presencia de fibrilación auricular NO valvular con indicación de tratamiento anticoagulante.
2	Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación.
3	Presencia de al menos una de las situaciones clínicas: <ul style="list-style-type: none">- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina.- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC).- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC.- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.
4	Ausencia de contraindicaciones específicas para los anticoagulantes orales directos.
5	Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda.
6	Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita prever de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento.
7	Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios.

Presentaciones: Lixiana® 15, 30 , 60 mg.

Grupo terapéutico: B01AF.inhibidores directos del factor Xa.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida. Visado de inspección.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Edoxabán 60 mg/24 h	1059,80€
Apixabán 5 mg/12 h	1.105,40€
Rivaroxabán 20 mg/24 h	1.105,40€
Dabigatrán 150 mg/24 h	1.105,40€
Acenocumarol 4 mg + 13 monitorizaciones+ Taocam	66,75€

Fuente: datos oficiales web del Ministerio de Sanidad

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Lixiana®. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Acceso 26/01/2017] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/_human/002629/WC500189045.pdf
2. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Posicionamiento terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. AEMPS. Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad. Noviembre 2016. [Acceso 26/01/2017] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
3. Giuliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.
4. Sprynger M. [Hokusai-VTE: edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism]. *Rev Med Liege.* 2013 Oct;68(10):548-51.
5. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Tachibana S, Kawai Y, Koretsune Y, et al. Edoxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2010;37 Suppl 1:OC297.
6. Fuji T, Fujita S, Tachibana S, Kawai Y, Koretsune Y, Yamashita T, et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V trial. *American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts.* 2010;3320.
7. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Kiuchi Y, et al. Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery. *Thromb Res.* 2014;133:1016-22.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2014;383:955-62.
9. Lekuona Goya, I. Estudios en fase III del edoxabán. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016;16(A):70-77

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, , Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.:: 2530-8939