UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA

APIXABAN:

EL NUEVO ANTICOAGULANTE ORAL PARA EL TRATAMIENTO DE FIBRILACIÓN AURICULAR ASOCIADO A MENOR RIESGO DE SANGRADO MAYOR*

APIXABAN: THE NEW ORAL ANTICOAGULANT FOR THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION ASSOCIATED TO LESS RISK OF MAJOR BLEEDING

AUTOR: GOBERNA, LUCÍA NATALIA.

LEGAJO: A0910072057-M1

DNI: 39210817

TEL CEL: 1555159790 /**TEL DOM:** 60602897

MAIL: lucianataliagoberna26@gmail.com

DOMICÍLIO: Ramon Falcón 2835, El Palomar, Morón, Buenos Aires.

TUTOR TEMÁTICO: Prof.Dr.Marcelo Adrián Estrin

TUTOR METODOLÓGICO: Farm.Prof.Dra Patricia Selva Granero

2 DE DICIEMBRE DEL 2019

*Universidad Abierta Interamericana

RESUMEN

En este trabajo se realiza un meta-análisis de los ensayos y estudios más relevantes en cuanto al Apixaban, un fármaco perteneciente al grupo de los NOACs (nuevos anticoagulantes orales) los cuales mostraron resultados favorables en el tratamiento de la Fibrilación Atrial de origen no valvular, en la prevención de Ictus, Trombosis Venosa Profunda (TEV) y Embolia Pulmonar (EP) así como también, en la disminución de sangrados mayores, menores y clínicamente no relevantes en comparación a otras drogas de su mismo nivel y otras de uso tradicional.

Las heparinas y los antagonistas de la vitamina K han sido durante décadas los anticoagulantes más usados en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad tromboembólica (ETE), así como en el tratamiento de los eventos trombóticos agudos. El hecho de que estos tratamientos hayan sido eficaces en inhibir el proceso de la coagulación, no significa que no tengan sus limitaciones si bien, existen situaciones en las que no se recomienda la utilización de Apixaban, estas situaciones son predecibles. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) aventajan a los AVK en que no necesitan monitorización de laboratorio. No obstante, en caso de hemorragia o cirugía urgente, también a los pacientes tratados con ACOD se les solicitará un estudio de coagulación urgente, como es práctica habitual en otros pacientes. Lo cual lo aventaja, lo ubica por encima de los tradicionales. Otra importante ventaja es que, para situaciones donde se necesite revertir la anticoagulación debido a una situación amenazante para la vida o a sangrado incontrolado, está disponible un agente para revertir la actividad anti-factor Xa. También puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) ó factor VIIa recombinante. Apixaban demostró una disminución estadísticamente significativa en la variable primaria, compuesta por eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa, y en la variable TEV Mayor, compuesta por TVP proximal, EP no fatal y muerte relacionada con TEV, comparado con los clásicos. A pesar de sus excelentes resultados estadísticos y clínicos comprobados Apixaban presenta como desventaja un costo económico alto, por lo cual, es de difícil acceso optándose por otras opciones menos efectivas y seguras.

Por lo tanto, el presente meta-análisis constituye una valiosa fuente de información práctica para el manejo de Apixaban en la terapéutica, actual.

Palabras clave: Apixaban- Fibrilación - Atrial- Anticoagulante- Sangrado- Trombosis- Venosa- Profunda- Embolia- Pulmonar- Embolia- Sistémica-

SUMMARY

In this work, a meta-analysis of the most relevant trials and studies regarding Apixaban, a drug belonging to the group of NOACs (new oral anticoagulants), which showed favorable results in the treatment of Atrial Fibrillation of non-valvular origin is carried out , in the prevention of Stroke, Deep Venous Thrombosis (VTE) and Pulmonary Embolism (PD) as well as, in the reduction of major, minor and clinically not relevant bleeding compared to other drugs of the same level and others of traditional use.

Heparins and vitamin K antagonists have been for decades the

Most commonly used anticoagulants in the primary and secondary prevention of thromboembolic disease (TEE), as well as in the treatment of acute thrombotic events. The fact that these treatments have been effective in inhibiting the coagulation process does not mean that they do not have their limitations

Although there are situations in which the use of Apixaban is not recommended, these situations are predictable. Oral direct-acting anticoagulants (ACOD) outperform AVKs in that they do not need laboratory monitoring. However, in the case of hemorrhage or urgent surgery, patients treated with ACOD will also be asked for an urgent coagulation study, as is the usual practice in other patients ... Which outdoes it, places it above the traditional one.

Another important advantage is that, for situations where anticoagulation needs to be reversed due to a life-threatening situation or uncontrolled bleeding, an agent is available to reverse the anti-factor Xa activity. The administration of prothrombin complex concentrates (CPPs) or recombinant factor VIIa can also be considered. Apixaban showed a statistically significant decrease in the primary variable, composed of total VTE events / deaths from any cause, and in the VTE Major variable, composed of proximal DVT, nonfatal PD and VTE related death, compared to the classic ones.

In spite of its excellent statistical and proven clinical results, Apixaban has a high economic cost as a disadvantage, therefore, it is difficult to access, opting for other less effective and safe options.

Therefore, this meta-analysis constitutes a valuable source of practical information for the management of Apixaban in the Therapeutics, current.

Keywords: Apixaban- Fibrillation - Atrial- Anticoagulant- Bleeding- Thrombosis- Venous- Deep- Embolism- Pulmonary- Embolism- Systemic-

INDICE

RESUMEN 2
SUMMARY 4
INDICE 6
PREFACIO 9
INTRODUCCION 11
A- INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA 12
B- PROPÓSITOS Y OBJETIVOS 12
C- CRITERIO DE INCLUSIÓN - EXCLUSION y VARIABLES SELECCIONADAS 13
MARCO TEÓRICO 15
Introducción al Marco Teórico: 15
Apixaban autorización e indicación como anticoagulante 17
Características fisicoquímicas del Apixaban 17
Farmacodinamia 18
Forma Farmacéutica (Presentación) 18
Composición cuantitativa y cualitativa 18
Transporte y conservación 19
Propiedades Farmacocinéticas 19
Liberación 19
Absorción: 19
Distribución: 20
Biotransformación y eliminación: 22
Citocromo y Difusión 23
Insuficiencia renal 24
Insuficiencia hepática 25
Otros factores: 25
Propiedades Farmacodinamicas 26
Mecanismo de Acción 27
Ensayos que respaldan la eficacia y seguridad del Apixaban 28
Ensayo ADVANCE-3 & ADVANCE-2 28
Estudio ARISTOTLE y Estudio AVERROES: 29
Ensayo AMPLIFY 34
Estudio AMPLIFY-EXT 35
Estudio EMANATE 36
Estudio AUGUSTUS 37
Estudio de ACO e IBP por la SCE 38
Estudio de cohorte ACO asociados a IBP 39
Posología 40
A-Prevención del TEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla 40

B-Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no-valvular (FANV) 41
C-Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP 41
Vía de Administración 42
Contraindicaciones y precauciones 42
Fertilidad, Embarazo y Lactancia 43
Población pediátrica 44
Contraindicaciones 44
Advertencias y precauciones 45
Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia 45
Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo 46
Pacientes con prótesis valvulares cardiacas 46
Pacientes con síndrome antifosfolipídico 46
Cirugía y procedimientos invasivos 47
Interrupción temporal 47
Anestesia espinal/epidural o punción lumbar 47
Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar 48
Pacientes con cáncer activo 49
Pacientes con insuficiencia renal 49
Pacientes de edad avanzada 49
Peso corporal 49
Pacientes con insuficiencia hepática 50
Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp) 50
Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp 50
Cirugía de fractura de cadera 51
Parámetros de laboratorio 51
Hipersensibilidad a excipientes 51
Interacciones 51
Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp 51
Inductores del CYP3A4 y de la P-gp 52
Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRS/IRSN y AINEs 53
Otros tratamientos concomitantes 54
Efecto de Apixaban sobre otros medicamentos 54
Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Apixaban 55
Cambio de tratamiento con Apixaban a antagonistas de la vitamina K (AVK) 56
Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV) 57
Pacientes sometidos a cardioversión 57
Reacciones Adversas 58

Tabla de reacciones adversas 59
Sobredosis 59
Farmacoeconomía 61
MATERIALES Y METODOS: DISEÑO METODOLOGICO 62
A. SITIO Y FECHA DE LA INVESTIGACIÓN 62
B- POBLACION Y MUESTRA 63
C-INSTRUMENTO Y TECNICAS PARA LA RECOLECCION DE DATOS 64
D-ANALISIS ESTADISTICO DE DATOS 65
CONCLUSIÓN 82
BIBLIOGRAFIA 83
ANEXOS 84
ANEXO Nº1: IMÁGENES 84
ANEXO Nº2: RECOLECCION DE DATOS 107
ANEXO Nº3: CARTA 108

PREFACIO

La elaboración de la presente tesis surgió de la propuesta del Prof. Dr. Marcelo Adrián Estrin, Especialista en Medicina Critica y Terapia Intensiva, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Farmacología, Docente Adscripto 1ª Cátedra de Farmacología U.B.A, Medico de Planta de U.T.I H.A.D.F. Santojanni. Docente de farmacología, en la Universidad Abierta Interamericana.

Durante el trascurso de mi preparación académica, siempre mostré un especial interés en realizar investigaciones, que profundicen sobre temas relacionados con algoritmos terapéuticos y análisis de drogas. De esta manera, el principal objetivo en este trabajo consiste en un meta-análisis acerca de las ventajas y/o desventajas de la aplicación del Apixaban en la práctica médica y su comparación con otras drogas de uso convencional.

Quiero agradecer a mi tutor temático Prof. Dr. Marcelo Adrián Estrin, por su orientación y enseñanzas en el campo de la Medicina y la Farmacología, sin las cuales esta investigación no hubiese podido llevarse a cabo. En segundo lugar quiero mostrar mis más sinceros agradecimientos a la Farm. Prof. Selva Patricia Granero, tutora metodológica de esta Tesis.*por su magnífico compromiso y compañía a lo largo de todos los años de mi carrera y por su gran contribución y asesoramiento. En tercer lugar agradezco a los profesionales y colaboradores de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana por brindarme una excelente formación académica y humana..

En el plano personal, no puedo olvidarme de todas aquellas personas que me han acompañado hasta la conclusión de mi tesis de grado. Principalmente agradezco a mis padres Oscar Goberna y María Ester Díaz, a mi hermana María Florencia Goberna, Oscar Goberna (padre) con el cual comparto la realización de este sueño y a toda mi familia por su incondicional apoyo, en todos los sentidos posibles.

A todos ellos reitero mi más sincero agradecimiento y me gustaría dedicarles este trabajo.

Lucia Buenos Aires, 2 diciembre 2019

* Docencia e Investigación de los Programas conjuntos del Ministerio de Salud y Educación de la Provincia de Buenos Aires en Hospital P. Fiorito, JTP en Fundación Barceló, Facultad de Medicina, Consultora de alto nivel en programas sociales, especializados, en políticas de educación y salud de capacitación a nivel nacional e internacional para organismos públicos y privados, Ganadora de los premios científicos, CEDIQUIFA 2019 en la categoría CUS.

INTRODUCCION

La presente investigación, titulada:

Se realizó en la: Universidad Abierta Interamericana

Dirección: Av. San Juan 951

Ubicación: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



Nombre completo: Hospital Escuela, Universidad Abierta Interamericana

Tipo: Privado.

Dirección: Calle Portela 2975

Ubicación: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



A- INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA

Actualmente la Fibrilación Auricular es la arritmia más común y afecta entre el 1% y el 2% de la población. La Sociedad de Cardiología Argentina estima que probablemente aumente en los próximos 50 años. Estudios recientes documentan una prevalencia de FA que va desde <0.5% en sujetos menores de 50 años al 5-15% en mayores de 80 años. Si bien esta patología es más frecuente en hombres con la edad la prevalencia por género se equipara. Es importante considerar nuevos factores de riesgo que explican el incremento de la incidencia, independientemente de la edad. La FA está asociada a un aumento en la mortalidad asociada a diversas patologías como accidente cerebrovascular (ACV), eventos tromboembolicos, insuficiencia cardiaca y hospitalizaciones por otras causas adicionales relacionadas con la disminución en la calidad de vida.
La introducción al mercado de los NOACs (Nuevos Anticoagulantes Orales) para el tratamiento de FA como(Apixaban, Dabigatram, Rivaroxaban) mostró resultados favorables y con gran aceptación en múltiples ensayos realizados para evaluar su efectividad y eficacia tanto en la prevención y tratamiento. Sin embargo, actualmente en la práctica médica se continúa optando por las clásicas terapias farmacologías. Esto se debe a diversos factores. Uno de ellos, el aspecto farmacoeconómico generando competencia con los anticoagulantes clásicos y económicos. Por otra parte se cree que se le asocia mayores tasas de sangrado mayor fatal al no requerir controles estrictos y rigurosos del KPTT y RIN como con los del otro grupo de drogas. La propuesta de este trabajo de investigación es la realización de un meta-análisis en el cual se comparan diversos trabajos en un área y se comparan datos de los mismos acerca del buen uso, así como sus beneficios y riesgos brindando datos estadísticos respaldados por fuentes de alta confiabilidad.

B- PROPÓSITOS Y OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

- Ubicar al Apixaban dentro del algoritmo terapéutico en argentina para el tratamiento de la Fibrilación Auricular de origen no valvular.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Las ventajas y desventajas que constituyen el uso en cuanto a la farmacovigilancia y farmacoeconomia.

C- CRITERIO DE INCLUSIÓN - EXCLUSION y VARIABLES SELECCIONADAS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes medicados con Apixaban para el tratamiento de Fibrilación Auricular de origen no valvular.
- Pacientes medicados con otros anticoagulantes para el tratamiento de Fibrilación Auricular de origen no valvular.
- Pacientes que reciben como tratamiento preventivo Apixaban en posoperatorio de cirugía electiva de rodilla.
- Pacientes que reciben como tratamiento preventivo Apixaban en posoperatorio de cirugía electiva de cadera.
- Pacientes que requieran profilaxis para Ictus isquémico, Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no presentan Fibrilación Auricular de origen no valvular.
- Pacientes que presentan riesgo de sangrado por otra/s patologías no relacionadas con la ingesta de Apixaban.
- Pacientes en estadios terminales.
- Pacientes con cáncer activo.
- Pacientes con fibrilación auricular de origen ventricular.
- Pacientes con plan de cardioversión.
- Pacientes en estadio preoperatorio.
- Pacientes con válvulas protésicas
- Pacientes medicados con otros medicamentos que afecten la homeostasia
- Pacientes con síndrome antifosfolipídico
- Pacientes sometidos a Anestesia espinal/epidural o punción lumbar
- Pacientes con Embolia Pulmonar hemodinámicamente inestables
- Pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

VARIABLES DE ESTUDIO SELECCIONADAS

- Ventajas terapéuticas sobre el algoritmo clásico.
- Ventajas menor porcentaje de sangrado mayor asociado a Apixaban.
- Farmacoeconomia
- Epigenética
- Principal motivo de uso
- Tiempo de tratamiento
- Dosis de tratamiento

INDICADORES

- Rango etario: mayores de 18 años
- Ambos sexos
- Tiempo de administración de la droga: de por vida
- Delimitación del problema:

En común acuerdo con el tratamiento terapéutico en Argentina para Fibrilación Auricular al cual se le adjudica ventajas sobre menor asociación de sangrado mayor, mayor porcentaje de prevención de complicaciones posoperatorias y menor tasa de eventos trombóticos por las patologías previamente mencionadas en comparación a otras drogas de uso convencional. Se establece un análisis de los ensayos más relevantes en cuanto al costo económico, cocientes de riesgo y eficacia terapéutica del Apixaban con los de su mismo grupo (NOACs) y con drogas de uso clásicas. En sentido general el Apixaban se asocia a una disminución de la mortalidad generando así un gran avance en la terapéutica.

MARCO TEÓRICO

Introducción al Marco Teórico:

En esta sección se estableció comparación entre Apixaban y drogas clásicas (Warfarina, Enoxaparina y Ácido Acetil Salicílico) y Apixaban y drogas de su mismo grupo (Dabigatram y Rivaroxaban) en el tratamiento de la Fibrilación Atrial No Valvular (FANV), prevención de ictus y de embolia sistémica y pulmonar en pacientes con FANV prevención y tratamiento de Trombosis Venosa Profunda (TVP) en cirugía electiva de remplazo de cadera o rodilla.

Se desarrolló un análisis comparativo de sangrado mayor fatal e intracraneal y otros aspectos adicionales asociado a estos grupos.

Se describieron las características fisicoquimicas del Apixaban; farmacocinética, farmacodinamia, presentación, mecanismos de acción, posología, formas de administración, contraindicaciones y precauciones para su uso, así como también, interacciones con otras drogas, tratamientos, reacciones adversas y sobredosis.

Se tomaron como parámetros ensayos realizados por fuentes de alta confiabilidad a evaluar la eficacia clínica y la seguridad del producto. Finalmente se realizó un análisis de publicaciones de diferentes fuentes médicas en los cuales se informa sobre la efectividad del Apixaban con respecto a los utilizados actualmente en el algoritmo terapéutico.

El objetivo de este apartado es orientara cerca de ventajas y desventajas del uso del Apixaban y cómo puede favorecer o no el futuro de los pacientes que padecen las patologías previamente mencionadas.

2011, junio 22 Bristol-Myers-Squibb (fabricante del medicamento) conjuntamente con Pfizer (copartícipe en su comercialización) desarrollaron Apixaban, un anticoagulante para fibrilación atrial (de origen no valvular) tratada hasta entonces con warfarina al cual se asocian altas tazas de hemorragia.

El Apixaban es el tercer fármaco autorizado en los últimos años junto con el Rivaroxaban (Xarelto®, de Johnson & Johnson, y Bayer) y Dabigatram (Pradaxa®, de BoehringerIngelheim) , generándose competencia entre ellos y

con los anticoagulantes clásicos y económicos como Warfarina y Acenocumarol, cuya principal desventaja radica en la necesidad de monitorización y reajustes de dosificación.

2011, su uso fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos.

2012, fue aprobado por la FDA de Estados Unidos.

2016, Enero 28 en la provincia de Buenos Aires, Argentina por la disposición 0862 del Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T visto el expediente n° 1-0047-0000-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, se solicitó por parte de Bristol-Myers-Squibb Co., la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ELIQUIS ®/ APIXABAN. En este apartado se informa que los proyectos presentados se encuentran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96 Y Circular N°4/13.

Con la iniciativa de los miembros de la SAC (Sociedad Argentina de Cardiología) se logró la recomendación por parte de la OMS (Organización Nacional de la Salud) agregar a los NOACs (Nuevos Anticoagulantes Orales) al listado de medicamentos esenciales para la prevención del ACV y el embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, y también para el tratamiento del tromboembolismo venoso ya que estos son fundamentales para el tratamiento de la fibrilación auricular, una patología que padecen más de 37 millones de personas en el mundo y a las cuales debido a esto se les asocia alto porcentaje de ACV isquémico.

El Dr Ezequiel Zaidel, Médico cardiólogo del Sanatorio Güemes provincia de Buenos Aires afirma:“Los NOACs son entre 19 y 20% más efectivos que la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K para disminuir el riesgo de ACV para prevenir los accidentes cerebrovasculares, los pacientes de todo el mundo tenían que tener acceso a medicamentos tan importantes como los NOACs, que todavía no son cubiertos por el sistema sanitario de muchos países en desarrollo, como la Argentina y, además, reducen el riesgo de sangrado cerebral a la mitad” Zaidel considera que los pacientes deberían tener mayor acceso a

medicamentos tan importantes como los NOACs que aún no son cubiertos por sistemas sanitarios de la Argentina. Para respaldar su opinión, se realizó una meta-análisis en el cual aporta datos poblacionales de importante valor. Con la implementación de NOACs en 2010, se evitaron 88.000 ACV, tromboembolismos y muertes cada año en Europa. En el este de Asia, si se reemplazara el 90% de los tratamientos con warfarina por NOACs, se podrían evitar 206.315 ACV isquémicos y casi 140.000 muertes entre los años 2031 y 2050, según calcularon diversos modelos estos datos podrían llegar a respaldar la inclusión de los NOACs en el listado de la OMS supone que los Estados deberían garantizarlos a partir de ahora para toda la población y así disminuir la mortalidad de pacientes con Fibrilación Atrial y riesgo de ACV isquémicos.

Apixaban autorización e indicación como anticoagulante

Según el Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T con la autorización de Bristol-Myers-Squibb Argentina SRL informan que el Apixaban pertenece al grupo de medicamentos anticoagulantes el cual preveniene la formación de coágulos de sangre al bloquear el factor Xa.

Según estas fuentes de alta confiabilidad y riguroso monitoreo de farmacovigilancia respaldan su uso en adultos para prevenir la formación de coágulos en Fibrilación Atrial No Valvular y al menos un factor de riesgo adicional, Trombosis Venosa Profunda luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o cadera y prevención de Embolia Pulmonar mejorando así el pronóstico y aumentando la calidad de vida.

Características fisicoquímicas del Apixaban

Según denominación común internacional (DCI):

- Sustancia activa: Apixaban
- Nombre químico: 1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il) fenil]-4,5, 6,7-tetrahidro-1H-pirazolo [3,4-c] piridin-3-carboxamida.
- Fórmula molecular de la sustancia activa es: C25H25N5O4
- Masa molecular relativa: 459,50
- Fórmula estructural se muestra a continuación:

Para un mayor entendimiento Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 1. Imagen 1. Estructura Molecular del Apixaban. Bristol Myers Squibb & Pfizer"**

El Apixaban es un polvo entre blanco y amarillo pálido.

- PH fisiológico: (1,2 - 6,8)
- No se ioniza
- Solubilidad acuosa en todo el rango de pH fisiológico es de aproximadamente

2019 A.N.M.A.T, Ministerio de Salud)

Farmacodinamia

Según la Agencia Europea de Medicamentos es un antitrombotico, inhibidor directo del factor Xa, código ATC: B01AF02.

Forma Farmacéutica (Presentación)

Cada comprimido está recubierto con película que contiene 2,5 mg de Apixaban y 51,43 mg de excipiente de lactosa.

Según El Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T con la firma de Bristol-Myers-Squibb Argentina SRL presentan al Apixaban 2.5 en envases que contienen 10, 20, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo este último para uso exclusivo hospitalario. Y Apixaban 5 mg que se presenta en envases que contienen 14, 20, 56, 60, 168 y 200 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos también para uso exclusivo hospitalario.

Visualmente Apixaban 2,5 mg comprimido recubierto con película (comprimido) de color amarillo, redondos, con 893 grabado en una cara y 2½ en la otra. En cambio, Apixaban 5mg está recubierto con una película de color rosa, ovalados, con 894 grabado en una cara y un 5 en la otra. Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES"Figura 2. Imagen 2. Comprimido de Apixaban. Acuclinic"**

Composición cuantitativa y cualitativa

Cada comprimido de Apixaban 2,5 o Apixaban 5 mg ambos contienen:

- Lactosa anhidra
- Celulosa microcristalina
- Croscarmelosa sódica
- Laurisulfato sódico
- Estearato de magnesio

Amarillo Opadry II (Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de Titanio, Tricetina y Óxido de hierro rojo) en diferentes concentraciones detalladas en el**ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 3. Imagen 3. Composición química de cada comprimido. El Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T. Disposición n° 7799"**

Transporte y conservación

Deben conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°.en lugar Seco, Oscuro. Deben transportarse de manera segura, protegidos del frío, del calor, la incidencia de luz, humedad, como así también del ataque de microorganismos y plagas, para, mantener la estabilidad del medicamento desde su fabricación hasta el momento de su utilización

Propiedades Farmacocinéticas

Liberación

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. Puede tomarse con o sin alimentos.

Absorción:

La biodisponibilidad absoluta de Apixaban es aproximadamente del 50% para dosis de hasta 10 mg.Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES"Figura 4. Grafico 1. Curva Concentración en función del tiempo a dosis de 10 mg de Apixaban, se señala la Cmax (concentración máxima) a las 3-4 horas y la biodisponibilidad al 50% a las 12 horas"**

Este anticoagulante muestra una farmacocinética lineal con incrementos proporcionales a la dosis cuando se administra a dosis orales de hasta 10 mg. Con dosis de ≥ 25 mg, presenta una absorción limitada por los trasportadores, con biodisponibilidad reducida.

Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 5. Grafico 2. Curva Concentración en función del tiempo a dosis mayor o igual a 25 mg de Apixaban, donde se compara el nivel de absorción a dosis de 10 mg de Apixaban y la absorción a dosis mayores o iguales a 25 mg, mecanismo saturable"**

Los parámetros de exposición de Apixaban exhiben una variabilidad de baja a moderada que se refleja en una variabilidad intra e intersujeto de~20% CV y ~30% CV, respectivamente. Después de la administración oral de 10 mg de Apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg disueltos en 30 ml de agua, la exposición fue comparable a la exposición después de administración oral de 2 comprimidos completos de 5 mg. Después de la administración oral de 10 mg de Apixaban como 2 comprimidos triturados de 5 mg en 30 g de puré de manzana, la Cmax y el AUC fueron el 21% y 16% inferior, respectivamente, en comparación con la administración de 2 comprimidos completos de 5 mg. La reducción en la exposición no se considera clínicamente relevante. Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES "Figura 6. Grafico 3. Parámetros de Exposición en cuanto a interacción y absorción intersujeto e intrasujeto y como varían según la forma de administración (con agua- puré de manzana)"**

Después de la administración de un comprimido triturado de 5 mg de Apixaban disuelto en 60 ml de G5A y administrado a través de una sonda nasogástrica, la exposición fue similar a la observada en otros ensayos clínicos con individuos sanos que recibieron una dosis oral única de un comprimido de 5 mg de Apixaban.

Teniendo en cuenta el predecible perfil farmacocinético de Apixaban proporcional a la dosis, los resultados de biodisponibilidad obtenidos de los estudios realizados son aplicables a dosis menores de Apixaban.

Distribución:

Debido a que esta droga presenta un Pka acido, la unión a la proteína plasmática es por medio de la Albumina plasmática, esta unión es de aproximadamente el 87%. El volumen de distribución (Vss) es de aproximadamente 21 litros. Esta droga no se ioniza siendo una ventaja porque a pesar de tener una baja solubilidad en medio acuoso presenta alto porcentaje de absorción porque no se ioniza.

Asume un espacio central de distribución inicial (sangre y tejidos altamente perfundidos), segundo compartimiento o periférico (tejidos de menor perfusión), manteniendo condicionantes de proporcionalidad entre los distintos tejidos y de

la velocidad de eliminación, el organismo se podría comportar como dos compartimentos: uno al que podemos llamar compartimento central que presenta una velocidad de distribución más elevada y constituido por los órganos y sistemas más intensamente irrigados y un compartimento periférico constituido por los órganos menos irrigados, quedando algunos tejidos como el cerebro en una posición variable según la facilidad que presente el fármaco para atravesar la barrera que lo separa de la sangre.

Este modelo bicompartimental será diferente considerando en cual compartimento se produce la eliminación. Lo más frecuente es que la misma se produzca en el compartimento central, ya que hígado y riñones son órganos muy bien irrigados. No obstante, puede darse la situación de que la eliminación se realice desde el compartimento periférico o incluso desde ambos. Obtenemos así al menos tres variedades de modelo bicompartimental, que sin embargo sigue sin explicarnos todas las posibilidades.

La realidad de que algunas de las enzimas responsables del metabolismo pueden saturarse, o de la presencia de un mecanismo de eliminación activo independiente de la concentración del fármaco en el plasma, son factores que impiden la aplicación del anterior modelo. Además, la situación real es que cada tejido presenta sus propias características de distribución y que ninguna de ellas es estrictamente lineal. Si llamamos VdF al volumen de distribución del fármaco en el organismo y VdT al volumen de distribución del fármaco en un tejido dado, el primero vendrá dado por la ecuación que tenga en cuenta a todos los tejidos que actúen de forma diferente

En este tipo de cinética, la velocidad de eliminación es independiente de la cantidad de fármaco presente en el organismo. Este fenómeno se explica por la saturación de los sistemas biológicos encargados de eliminar el fármaco del organismo. En este caso la cantidad de fármaco que se elimina por intervalo de tiempo es constante y su valor está definido por la máxima capacidad de los sistemas de eliminación.

Si administramos un fármaco por la vía intravenosa, y se miden las concentraciones plasmáticas del fármaco a intervalos de tiempo regulares, la gráfica resultante a escala normal es una recta que puede ser explicada por una

función de primer grado o también llamada ecuación de la recta. En este tipo de cinética, la interpretación de la constante de eliminación de orden cero (k0) es muy diferente a la de un proceso de orden uno, ya que el valor de la constante de orden cero hace referencia exacta a la cantidad de fármaco (masa) que es eliminada por intervalo de tiempo transcurrido.

Otra diferencia con el proceso anterior es que el aclaramiento no se comporta como una constante sino que este varía en función de la concentración plasmática: Cl = Vm / (Km + Cp)

Si a un paciente le administramos un fármaco cuya disposición plasmática está regida por un proceso de orden cero, obtendremos una concentración plasmática Cp. Si continuamos incrementando las dosis, las concentraciones plasmáticas irán aumentando en forma proporcional a la dosis hasta un punto en el que los sistemas de eliminación se saturen. A partir de ese momento las concentraciones plasmáticas se incrementarán en forma desproporcionada respecto de la dosis administrada. Al incrementarse las concentraciones plasmáticas se incrementan los tiempos de semivida de eliminación.

Biotransformación y eliminación:

Apixaban tienen múltiples vías de eliminación. De la dosis de Apixaban administrada en humanos se recuperó aproximadamente el 25% como metabolitos, y la mayor parte se eliminó en las heces. La excreción renal de Apixaban supone aproximadamente el 27% del aclaramiento total. Se observaron contribuciones adicionales de excreción biliar e intestinal directa 75% en los ensayos clínicos y no clínicos, respectivamente. Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 7. Grafico 4. Vías y Porcentajes de Eliminación del Apixaban, se esquematiza los porcentajes de eliminación de cada sistema: Heces, Intestinal y Renal"**

Apixaban tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas.

Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3- oxopiperidinil. Apixaban es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Apixaban en forma inalterada es el compuesto más importante relacionado con el fármaco en el plasma humano y no hay presencia de metabolitos activos

circulantes. Apixaban es un sustrato de las proteínas transportadoras, la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Citocromo y Difusión

Aunque si bien la CYP3A4 y5 los encontraremos predominantemente en el hígado, también podemos hallarla en otros órganos y tejidos, como por ejemplo en el intestino, en donde juega un importante papel en el metabolismo de ciertas drogas, donde metaboliza determinadas sustancias que actúan como profármacos para posibilitar su absorción como principios activos. Recientemente, la CYP3A4 ha sido identificada en el cerebro, donde su papel respecto al sistema nervioso central es aún desconocido la desventaja importante del, CYP3A4 es que sufre inducción por una amplia variedad de sustancias. Estas se unen al receptor PXR (Pregnane X Receptor) activándolo. El PXR activado forma un heterodímero con el RXR (Retinoid X Receptor) estimulando la XREM, región estimuladora específica del gen del CYP3A4. La estimulación de la XREM posibilita la cooperación con otras regiones del gen para terminar dando como resultado un incremento en la transcripción y expresión de la CYP3A4, con riesgo de toxicidad hepática.

Sustratos:

Bloqueantes de los canales de calcio- Immunosupresores- Quimioterápicos- Benzodiacepinas- Azoles antifúngicos- Antidepresivos tricíclicos- Antibióticos macrolidos- Dextrometorfano- Digoxina- Alcaloides del Ergot- Estradiol- Fentanilo- Levonorgestrel- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)- Estatinas- Inhibidores de la proteasa- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos- Budesonida- Donepezilo- Lidocaína- Metadona- Mifepristona- Montelukast- Ondansetron-Paracetamol- Glibenclamida- Cisaprida- Terfenadina- Toremifeno- Barbitúricos- Carbamazepina- Codeína- Testosterona- Valproato- Warfarina- Antipsicóticos- Quinidina

Inhibidores:

Fluconazol- Ritonavir- Antibióticos macrólidos- Azoles antifúngicos- Nefazodona- Bergamotina- Aprepitant- Quercetina- Amiodarona- Aprepitant- Cimetidina- Ciprofloxacino-Ciclosporina- Diltiazem- Imatinib- Equinacea- Enoxacina-

Ergotamina- Metronidazol- Mifepristona- Tofisopam- Gestodene- Mibefradil- Inhibidores de la Proteasa- Piperidina- Verapamilo

Inductores:

Barbitúricos- Carbamazepina- Hiperforina- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa5- Fenitoína- Rifampicina- Modafinilo- Dexametasona- Felbamato- Glucocorticoides- Griseofulvina- Pioglitazona- Primidona- Topiramato- Troglitazona- Rifabutina- Cafestol

Insuficiencia renal

Según el Dr. Diego M. Lowenstein Haber en una publicación realizada por la Sociedad de Cardiología Argentina comenta: “Los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia renal moderada tienen mayor riesgo de desarrollar ACV isquémico y sangrado comparado con aquellos pacientes con función renal normal, inclusive durante el tratamiento anticoagulante.”
Dentro de los ensayos aprobados por el Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T especifica que la insuficiencia renal no causó ningún impacto sobre la concentración máxima de Apixaban. También se observó un aumento de la exposición de Apixaban correlacionado con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones del aclaramiento de creatinina. En personas con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min), o grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Apixaban (AUC) aumentaron el 16, 29 y 44% respectivamente, comparado con personas con aclaramiento de creatinina normal. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto manifiesto sobre la relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de Apixaban.

En sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de Apixaban se incrementó en un 36% en comparación con el observado en sujetos con función renal normal, cuando se administró una dosis única de 5 mg de Apixaban inmediatamente después de la hemodiálisis. La hemodiálisis, iniciada dos horas después de la administración de una dosis única de 5 mg de Apixaban, disminuyó en un 14% el AUC en estos sujetos con ERT, lo que se corresponde

con un aclaramiento de Apixaban de 18 ml/min durante la diálisis. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de Apixaban. Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 8. Grafico 5. Cinética de Orden 0 que indica que satura el sistema, en este caso, de eliminación."** También véase**"Figura 9. Grafico 6. Concentraciones Plasmáticas de Apixaban en Insuficiencia Renal. Se grafica los porcentajes de concentración en diferentes estadios de gravedad (Leve, Moderada y Grave) de la Insuficiencia Renal"**

Insuficiencia hepática

En un ensayo comparando 8 sujetos con insuficiencia hepática leve, con una puntuación de ChildPugh A de 5 (n = 6) y de 6 (n = 2) y 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada, con una puntuación de ChildPugh B de 7 (n = 6) y de 8 (n = 2), con 16 individuos control sanos, ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de Apixaban se vieron alteradas en los sujetos con insuficiencia hepática. Los cambios en la actividad anti-Factor Xa e INR fueron comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos.

Otros factores:

Los pacientes de edad avanzada (más de 65 años) presentaron concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente un 32% superiores y sin diferencia en Cmax.

En cuanto al sexo del paciente la exposición a Apixaban fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres. Los resultados de los ensayos de Fase I no mostraron diferencias perceptibles en la farmacocinética de Apixaban entre individuos Blancos/Caucásicos, Asiáticos y Negros/Afroamericanos. Los hallazgos de un análisis farmacocinético de población en pacientes que recibieron Apixaban fueron generalmente coherentes con los resultados de los ensayos de Fase I. Comparando con la exposición a Apixaban en individuos con peso corporal de 65 a 85 kg, el peso corporal > 120 kg fue asociado con una

exposición aproximadamente un 30% más baja y el peso corporal < 50 kg fue asociado con una exposición aproximadamente un 30% más alta.

Se ha evaluado la relación farmacocinética / farmacodinamia (PK/PD) entre la concentración plasmática de Apixaban y diversas variables PD (actividad anti-Factor Xa, INR, tiempo de protrombina, TTPa) después de la administración de un amplio rango de dosis (de 0,5 a 50 mg). La mejor forma de describir la relación entre la concentración de Apixaban y la actividad anti-Factor Xa es a través de un modelo lineal. La relación PK/PD observada en pacientes que recibieron Apixaban fue coherente con la relación establecida en individuos sanos.

Propiedades Farmacodinamicas

Según Agencia Europea de Medicamentos los efectos farmacodinámicos de Apixaban reflejan el mecanismo de acción (inhibición del Factor Xa). Como resultado de la inhibición del factor Xa, Apixaban prolonga las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con el uso de la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. Sin embargo, no se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de Apixaban. En el ensayo de generación de trombina, Apixaban reduce el potencial de trombina endógena, una medida de la generación de trombina en el plasma humano. Inclusive el Apixaban ha demostrado la actividad anti-Factor Xa de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor Xa en múltiples kits comerciales anti-Factor Xa, aunque los resultados difieren entre los kits. En los ensayos clínicos solo hay datos disponibles para el ensayo cromogénico de Rotachrom Heparin. La actividad anti-Factor Xa presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de Apixaban, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de Apixaban. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-Factor Xa de Apixaban es aproximadamente lineal en un amplio rango de dosis de Apixaban.

A continuación muestra la exposición y actividad anti-Factor Xa en estado estacionario para cada indicación. En pacientes que toman Apixaban para la

prevención del TEV después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,6 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes con fibrilación auricular no valvular que toman Apixaban para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, los resultados demuestran una fluctuación de menos de 1,7 veces en la actividad anti-Factor Xa máxima a mínima. En pacientes que toman Apixaban para el tratamiento de la TVP y de la EP o prevención de las recurrencias de la TVP y EP, los resultados demuestran una fluctuación menor de 2,2 veces entre los niveles máximos y mínimos. Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES.**

"Figura 10. Tabla 1. Exposición y Actividad anti-Factor Xa en estado estacionario. FDA (Food and Drug Administration)"

Por más que el tratamiento con Apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a Apixaban, un ensayo cuantitativo anti-Factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a Apixaban puede ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

Mecanismo de Acción

Agencia Europea de Medicamentos y Vademecum afirman que el Apixaban es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. Además, no requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. Por lo tanto, inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protrombinasa. Asimismo, no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, el Apixaban previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Los ensayos preclínicos de Apixaban en modelos animales demostraron la eficacia antitrombótica en la prevención de trombosis arterial y venosa a dosis que conservaron la hemostasis. Según Vademécum, Apixaban también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa, actividad que presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de Apixaban, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de Apixaban Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES.**

"Figura 11. Imagen 5. Mecanismo de Acción del Apixaban en la cascada de coagulación. Thrombosis Adviser Bayer□"

Ensayos que respaldan la eficacia y seguridad del Apixaban

Ensayo ADVANCE-3 & ADVANCE-2

Según la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), el programa clínico de Apixaban se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad en la prevención de los eventos del tromboembolismo venoso (TEV) en un amplio rango de pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Un total de 8.464 pacientes fueron aleatorizados en dos ensayos multinacionales, doble ciego y pivotales que compararon 2,5 mg de Apixaban 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 1.262 pacientes (618 en el grupo de Apixaban) mayores de 75 años, 1.004 pacientes (499 en el grupo de Apixaban) de peso corporal bajo (≤60 kg), 1.495 pacientes (743 en el grupo de Apixaban) con el IMC ≥33 kg/m2, y 415 pacientes (203 en el grupo de Apixaban) con insuficiencia renal moderada.

El ensayo ADVANCE-3 incluyó a 5.407 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera y el ensayo ADVANCE-2 incluyó a 3.057 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla. Los sujetos recibieron bien 2,5 mg de Apixaban dos veces al día por vía oral o bien 40 mg de Enoxaparina administrada una vez al día por vía subcutánea. La dosis inicial de Apixaban se administró entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica mientras que la administración de Enoxaparina se inició de 9 a 15 horas antes de la intervención. Tanto Apixaban como Enoxaparina fueron administrados durante un periodo de 32 a 38 días en el ensayo ADVANCE-3 y durante un periodo de 10 a 14 días en el ensayo ADVANCE-2.

Basándose en el historial médico de los pacientes en la población estudiada del ADVANCE-3 y del ADVANCE-2 (8.464 pacientes), el 46% tenía hipertensión, el 10% tenía hiperlipidemia, el 9% tenía diabetes y el 8% tenía enfermedad arterial coronaria.

Sin embargo, Apixaban demostró una disminución estadísticamente significativa en la variable primaria, compuesta por eventos de TEV totales/ muertes por cualquier causa, y en la variable TEV Mayor, compuesta por TVP proximal, EP no fatal y muerte relacionada con TEV, comparado con Enoxaparina tanto en la cirugía electiva de reemplazo de cadera como en la cirugía electiva de reemplazo de rodilla. Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 12. Tabla 2. Ensayo ADVANCE-3 (cadera) y Ensayo ADVANCE-2 (rodilla). Variables graficadas: eventos de TEV totales y muertes por otras causas. FDA (Food and Drug Administration)"**

En cuanto las variables de seguridad de sangrado mayor, compuesta por sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR), y de todos los sangrados mostraron tasas similares para los pacientes tratados con 2,5 mg de Apixaban en comparación con pacientes tratados con 40 mg de Enoxaparina (Ver **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 13. Tabla 13. ADVANCE-3 (cadera) y Ensayo ADVANCE-2 (rodilla)."** Variables graficadas: sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante. FDA (Food and Drug Administration)". Todos los criterios de sangrado incluyeron sangrado en el sitio quirúrgico.

La incidencia global de reacciones adversas de sangrado, anemia y anormalidades de transaminasas (por ejemplo: niveles de GPT) fue numéricamente más baja en pacientes tratados con Apixaban que en pacientes tratados con Enoxaparina, en los ensayos fase II y fase III de cirugía electiva de reemplazo de cadera y rodilla.
En el ensayo de cirugía de reemplazo de rodilla durante el periodo de tratamiento previsto, se diagnosticaron 4 casos de embolismo pulmonar (EP) en el brazo de Apixaban frente a ningún caso en el brazo de Enoxaparina. No se ha encontrado explicación para este mayor número de EP.

Estudio ARISTOTLE y Estudio AVERROES:

La Fibrilación Auricular es la causa de accidente cerebro vascular (ACV) más prevenible. El ACV es la tercera causa de mortalidad en el mundo y la primera causa de discapacidad. Millones de personas en el mundo se encuentran anticoaguladas por este motivo. Numerosos estudios han demostrado disminución del riesgo de ACV con distintos esquemas de tratamiento

anticoagulante. La misma es ampliamente conocida por su potente capacidad embolica, en particular en la etiopatogénesis del ictus, y la gran eficacia de la warfarina en la reducción de dicho riesgo. Entre los inconvenientes de este fármaco se encuentran la variabilidad de la respuesta interindividual, la necesidad de monitorización frecuente y el elevado riesgo hemorrágico asociado. La warfarina constituye hoy en día el fármaco que con mayor frecuencia causa asistencias a urgencias, derivadas de sus efectos adversos. Motivo por el cual, la creación de los NOACs han mostrado una reducción muy importante del riesgo de hemorragia en el tratamiento de FA, con respecto a warfarina en el estudio ARISTOTLE.

En el programa clínico se aleatorizaron un total de 23.799 pacientes (ARISTOTLE: Apixaban frente a warfarina (el cual mencionaremos a continuación), AVERROES: Apixaban frente a AAS) que incluyendo 11.927 aleatorizados a Apixaban. El programa se diseñó para demostrar la eficacia y seguridad de Apixaban para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y uno o más factores adicionales de riesgo, tales como:

- Ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos
- Edad ≥ 75 años
- Hipertensión
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia cardiaca sintomática ≥ Clase 2 escala New York HeartAssociation (NYHA)

En el estudio ARISTOTLE se aleatorizaron un total de 18.201 pacientes a un tratamiento doble-ciego con 5 mg de Apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en pacientes seleccionados [4,7%], o warfarina (objetivo de INR 2,0-3,0), los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 20 meses. La edad media fue de 69,1 años, el índice CHADS2 medio fue 2,1 y el 18,9% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio.

En el estudio, Apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable primaria de prevención del ictus (hemorrágico o isquémico) y de la embolia sistémica. Ver:**ANEXO Nº1: IMÁGENES"Figura 14. Tabla 4. Se grafican estadísticas comparativas entre Apixaban y Warfarina en cuanto a la prevención del ictus y embolia sistémica. FDA (Food and Drug Administration)"**en comparación con Warfarina.

Para pacientes aleatorizados a Warfarina, el porcentaje medio del tiempo en rango terapéutico (TTR) (INR 2-3) fue de un 66%. Apixaban demostró una reducción del ictus y embolia sistémica en comparación con warfarina a lo largo de los diferentes niveles de TTR; en el cuartil superior de TTR con respecto al centro, el cociente de riesgos de Apixaban frente a warfarina fue 0,73 (95% IC; 0,38; 1,40).

Las variables secundarias principales de sangrado mayor y muerte por cualquier causa se ensayaron en una estrategia jerárquica pre-especificada para controlar el error tipo 1 global en el ensayo. También se consiguió una superioridad estadísticamente significativa en las variables secundarias principales, tanto de sangrado mayor como de muerte por cualquier causa (Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 15. Tabla 5. Se grafican datos estadísticos y comparativos entre Apixaban y Warfarina en cuanto a Sangrado mayor, sangrado no mayor clínicamente relevante y otras variables como muerte por cualquier causa e infarto de miocardio. * Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH). FDA (Food and Drug Administration)")**

Cuanto mejor es el control en la monitorización del INR, disminuyen los beneficios observados para Apixaban en comparación con warfarina en lo relativo a muerte por cualquier causa.

En este estudio la tasa de discontinuación total debido a reacciones adversas fue del 1,8% para Apixaban y 2,6% para Warfarina.

En cuanto a los resultados de eficacia para los subgrupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados de eficacia primaria para la población global estudiada en el ensayo.

La incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado gastrointestinal superior, inferior y rectal) fue 0,76%/año con Apixaban y 0,86%/año con Warfarina. Por otra parte, los resultados de sangrado mayor para los grupos pre-especificados, incluyendo el índice CHADS2, edad, peso corporal, sexo, estado de la función renal, ictus o AIT previos, y diabetes, fueron consistentes con los resultados para la población global estudiada en el ensayo.

A su vez, la SEC (Sociedad de Cardiología Española) realizo un subanálisis del estudio ARISTOTLE, que también compara la tasa de sangrado mayor en pacientes tratados con Warfarina y Apixaban,la localización de la hemorragia, la mortalidad a los 30 días tras un sangrado mayor y la presencia de factores diferenciales entre warfarina y Apixaban.

Se incluyeron los datos de 18.140 pacientes seguidos durante 20,5 meses consecutivos que recibieron, al menos, una dosis de los fármacos estudiados. La definición de “sangrado mayor” incluyó los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Mediante análisis multivariado de Cox se identificaron los factores asociados al sangrado.

La tasa de hemorragia mayor entre el grupo de pacientes tratados con Apixaban fue del 2,13%, en comparación con el 3,09% anual del grupo de warfarina (Hazard Ratio {HR} 0,69, Intervalo de Confianza {IC} de 0,60 a 0,80; p<0,001). En comparación con warfarina, el Apixaban se asoció a una reducción significativa de la hospitalización, de la necesidad de intervención médico-quirúrgica, transfusión o cambio de terapia antitrombótica en pacientes que han sufrido una hemorragia mayor extracraneal. La mortalidad registrada en los primeros 30 días tras un sangrado mayor en pacientes tratados con Apixaban resultó ser la mitad, respecto a warfarina (HR 0,50, IC 95% 0,33 a 0,74, p<0,001). Por otra parte, edad avanzada, hemorragia previa, antecedente de ictus o AIT, diabetes, disfunción renal, anemia, terapia antiagregante o con antiinflamatorios no esteroideos se asociaron de forma independiente a incremento en el riesgo de sangrado en ambos grupos.

Se concluye que Apixaban, en comparación con warfarina, se asocia a menor tasa de hemorragia intracraneal, de consecuencias adversas tras sangrado extracraneal, incluso una menor proporción de sangrado secundario a

traumatismos, junto con una reducción del 50% en la mortalidad a los 30 días. Finalmente se concluye que las complicaciones hemorrágicas relacionadas con el tratamiento anticoagulante son significativamente menos frecuentes y de menor gravedad en los pacientes tratados con Apixaban.

Asimismo, el Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T realizó otro estudio denominado AVERROES en el cual un total de 5.598 pacientes fueron considerados por los investigadores como intolerantes a los antagonistas de vitamina K (AVK), fueron aleatorizados al tratamiento con 5 mg de Apixaban dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día en los pacientes seleccionados [6,4%], ver sección 4.2) o a AAS. El AAS fue administrado en una dosis diaria de 81 mg (64%), 162 mg (26,9%), 243 mg (2,1%), o 324 mg (6,6%) a criterio del investigador. Los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante una media de 14 meses. La edad media fue de 69,9 años, el índice CHADS2 medio fue 2,0 y el 13,6% de los pacientes habían sufrido previamente un ictus o ataque isquémico transitorio. En el ensayo AVERROES las razones más comunes de intolerancia a la terapia con AVK incluían incapacidad/imposibilidad para conseguir valores INR dentro del intervalo requerido (42,6%), pacientes que rechazaron el tratamiento con AVK (37,4%), índice CHADS2 = 1 junto a la recomendación del médico para no usar AVK (21,3%), pacientes en los que no se podía asegurar la adherencia a las instrucciones del tratamiento con medicamentos AVK (15,0%), y dificultad real o potencial para contactar al paciente en caso de un cambio urgente de la dosis (11,7%).

El ensayo AVERROES fue interrumpido prematuramente basándose en una recomendación del Comité independiente de Monitorización de Datos debido a la clara evidencia de reducción del ictus y embolia sistémica con un perfil de seguridad aceptable.

En el ensayo AVERROES la tasa global de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 1,5% para Apixaban y 1,3% para AAS. En el estudio, Apixaban consiguió una superioridad estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria de prevención de ictus (hemorrágico, isquémico o no especificado) y de la embolia sistémica (Ver **ANEXO Nº1: IMÁGENES "Figura 16. Tabla 6. Resultados de Eficacia en pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio AVERROES. Se tiene en cuenta la evaluación de estrategias de ensayo secuencial para controlar el error tipo 1 global en el**

ensayo. Variable Secundaria. FDA (Food and Drug Administration)") en comparación con AAS.

Según Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T no hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor entre Apixaban y AAS (Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES "Figura 17. Tabla 7. Resultados de Sangrado en Pacientes con Fibrilación Auricular en el Estudio Averroes *Sangrado mayor definido según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH). † Sangrado no mayor clínicamente relevante" FDA (Food and Drug Administration)).**

Ensayo AMPLIFY

Por otra parte, el Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T aporta estadísticas con la realización de otro estudio llamado AMPLIFY en el cual un total de 5.365 pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento con Apixaban 10 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 5 mg de Apixaban dos veces al día por vía oral durante 6 meses, o Enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea durante al menos 5 días (hasta conseguir un INR≥ 2) y Warfarina (objetivo de INR en un rango 2,0-3,0) por vía oral durante 6 meses.

La edad media fue de 56,9 años y el 89,8% de los pacientes aleatorizados padecían eventos de TEV no provocados.

Para los pacientes aleatorizados a Warfarina, el porcentaje del tiempo medio en el rango terapéutico (INR 2,0-3,0) fue de 60,9. Apixaban mostró una reducción en el TEV sintomático recurrente o muerte relacionada con TEV en los distintos niveles de TTR; en el cuartil más alto de TTR respecto al control de los centros, el riesgo relativo de Apixaban vs Enoxaparina/ Warfarina fue de 0,79 (95% IC; 0,39; 1,61).

En el estudio, Apixaban demostró ser no-inferior a Enoxaparina/ Warfarina en la variable primaria compuesta por TEV sintomático recurrente adjudicado (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte relacionada con TEV (Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 18.Tabla 8. Resultado de Eficacia del Estudio AMPLIFY en cuanto a TEV o muerte relacionada con Trombosis Venosa Profunda (TVP), Embolia Pulmonar (EP) y a su vez muerte de origen cardiovascular y sangrado mayor. *No inferior comparado con Enoxaparina/Warfarina (valor-p<0.0001) FDA (Food and Drug Administration)").**

La eficacia de Apixaban en el tratamiento inicial del TEV fue consistente entre pacientes que fueron tratados por una EP [Riesgo relativo 0,9; 95% IC (0,5, 1,6)] o TVP [Riesgo relativo 0,8; 95% IC (0,5; 1,3)]. La eficacia entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), función renal, extensión del índice de EP, localización del trombo de la TVP, y uso previo de heparina parenteral fue en general consistente.

La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor. En el estudio, Apixaban fue estadísticamente superior a Enoxaparina/ Warfarina en la variable principal de seguridad [Riesgo relativo 0,31, 95% de intervalo de confianza (0,17; 0,55), valor-p <0,0001]. Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES.“Figura 19. Tabla 9. Resultados estadísticos en cuanto al Sangrado en el Estudio AMPLIFY. FDA (Food and Drug Administration)”.**

El sangrado mayor y sangrado NMCR adjudicados en cualquier lugar del cuerpo fueron por lo general inferiores en el grupo de Apixaban cuando se compara con el grupo de Enoxaparina/ Warfarina. Se produjo sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado en 6 (0,2%) pacientes tratados con Apixaban y 17 (0,6%) pacientes tratados con Enoxaparina/ Warfarina.

Estudio AMPLIFY-EXT

Un total de 2.482 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con 2,5 mg de Apixaban dos veces al día por vía oral, Apixaban 5 mg dos veces al día por vía oral, o placebo durante 12 meses después de completar entre 6 y 12 meses de tratamiento anticoagulante inicial. De éstos, 836 pacientes (33,7%) participaron en el estudio AMPLIFY antes de incluirse en el estudio AMPLIFY -EXT. Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES “Figura 20. Tabla 10. Tabla de Resultados del Estudio AMPLIFY-EXT. FDA (Food and Drug Administration)”**

La edad media fue de 56,7 años y el 91,7% de los pacientes aleatorizados padecían eventos de TEV no provocados.

En el estudio, ambas dosis de Apixaban fueron estadísticamente superiores a placebo en la variable primaria de TEV sintomático recurrente (TVP no fatal o EP no fatal) o muerte por cualquier causa. Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES. “Figura 21. Tabla 11. Tabla de Resultados del Estudio AMPLIFY-EXT. Valor-p<0.0001 *Para pacientes con más de un evento contribuyendo a la variable compuesta, solo fue notificado el primer evento (ej., si un sujeto experimenta tanto una TVP y después un EP, solo se notificó el TVP) Lo sujetos individuales podrían experimentar más de un evento y se representó en ambas clasificaciones. FDA (Food and Drug Administration)”**

La eficacia de Apixaban para la prevención de las recurrencias de un TEV se mantuvo entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, IMC, y función renal.
La variable de seguridad primaria fue el sangrado mayor durante el periodo de tratamiento. En el estudio, la incidencia de sangrado mayor para ambas dosis de Apixaban no fue estadísticamente distinta de la del placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de sangrado mayor, sangrado NMCR, sangrado menor, y todos los tipos de sangrado entre los grupos de tratamiento con Apixaban 2,5 mg dos veces al día y placebo (Ver: **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 22. Tabla 12. Resultados en cuanto a sangrado en el Estudio AMPLIFY-EXT estableciendo comparación entre Apixaban y Placebo". FDA (Food and Drug Administration)).**

Los casos de sangrado gastrointestinal mayor ISTH adjudicado se produjeron en 1 (0,1%) paciente tratado con la dosis de 5 mg de Apixaban dos veces al día, no hubo en los pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg de Apixaban dos veces al día y en 1 (0,1%) paciente tratado con placebo.

Estudio EMANATE

La Sociedad de Cardiología Argentina publicó un estudio llamado EMANATE en el cual compara la efectividad del Apixaban vs Heparina/ AVK en pacientes con fibrilación auricular (no anticoagulados) en plan de cardioversión. Este estudio incluyó a 1.500 pacientes con FA (menos de 48 h de anticoagulación oral o parenteral) e indicación de cardioversión y los randomizaron a recibir Apixaban 5mg dos veces al día (o 2,5 mg dos veces al día si cumplían 2 de los siguientes requisitos: edad > 80 años, peso < 60kg o Creatinina > 1,5mg/dl) o tratamiento estándar. 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.

Para la realización de este estudio se excluyeron pacientes con estenosis mitral, prótesis valvulares, contraindicación para alguna de los fármacos o indicación de doble terapia antiagregante. Se realizó seguimiento a 30 días (98% de los pacientes) en busca de eventos embólicos o sangrados. Se debe tener en cuenta que la edad media fue de 64 años, 33% eran mujeres 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 accidente cerebrovascular (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.

De los 753 pacientes del grupo Apixaban, 342 recibieron dosis de carga. En este subgrupo no hubo eventos embólicos, aunque sí se observó un sangrado mayor, 4 sangrados no mayores clínicamente relevantes y una muerte.

Otro de los objetivos del estudio fue evaluar el rol de las imágenes en pacientes sometidos a cardioversión. 840 pacientes fueron estudiados mediante ETE (ecocardiografía transesofágica) pre procedimiento, hallándose trombo auricular en 61 de ellos. Treinta pacientes continuaron tratados con Apixaban y fueron reevaluados luego de 4 semanas encontrándose trombo en aproximadamente el 50% de los casos. De la misma manera, la mitad de los pacientes que continuaron tratados con heparina/AVK y fueron reevaluados con ETE tenían trombo en la aurícula izquierda. Todos estos pacientes fueron sometidos a cardioversión y ninguno de ellos sufrió eventos durante el seguimiento. Ver **Anexo N° 1 IMÁGENES**: **“Figura 23.Tabla 13 “Estudio EMANATE. Análisis de datos”.**

Estudio AUGUSTUS

La SOLACI (Sociedad Latinoamericana Cardiología Intervencionista) publicó un artículo “Apixaban y un inhibidor del P2Y12 es el mejor combinación para FA y angioplastia” en el que afirma que los pacientes con fibrilación auricular que reciben anticoagulación y angioplastia coronaria con stent y continúan con aspirina presentan un riesgo incrementado de sangrado sin beneficio isquémico alguno.

Defienden el uso de un anticoagulante vía oral (VO) no antagonista de la vitamina K (NOAC) como el Apixaban podría reducir el riesgo de sangrado y las hospitalizaciones comparado con los clásicos inhibidores de la vitamina K. Para

justificar su postura se realizó el estudio AUGUSTUS el cual randomizó 4614 pacientes de 33 países que habían recibido angioplastia o habían recibido internación por un síndrome coronario agudo.

Todos estaban bajo tratamiento con un inhibidor del receptor P2Y12 y fueron randomizados a recibir Apixaban o un inhibidor de la vitamina K y además randomizados a aspirina o placebo durante 6 meses. El sangrado mayor o clínicamente relevante fue menos común con Apixaban (10.5% vs 14.7%; HR 0.69; IC 95% 0.58-0.81). Adicionalmente, la aspirina resultó en una mayor tasa de sangrado comparado con el placebo (16.1% vs 9.0%; HR 1.89; IC 95% 1.59-2.24).Por otro lado, el Apixaban tuvo ventajas en hospitalizaciones y muerte (23.5% vs 27.4%; HR 0.83; IC 95% 0.74-0.93).Ver **Anexo N° 1 IMÁGENES**: **"Figura 24.Tabla 14 "Estudio AUGUSTUS. Análisis de datos".**

Estudio de ACO e IBP por la SCE

El riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) grave es una complicación habitual y potencialmente grave en pacientes anticoagulados que conlleva la combinación de anticoagulantes orales (AO) con protectores gástricos como son los inhibidores de la bomba de protones (IBP). En la Sociedad de Cardiología Española realizó un estudio de cohorte 1.643.123 pacientes con 1.713.183 episodios nuevos.

En la cohorte se contabilizaron 1.643.123 pacientes con 1.713.183 episodios nuevos. El seguimiento de la cohorte incluyó 754.389 personas/año de tratamiento anticoagulante sin IBP (Apixaban 43.970; Dabigatran 79.739; Rivaroxaban 114.168, warfarina: 516.512) y 264.447 personas/año de terapia combinada AO + IBP (Apixaban 14.989; Dabigatran 26.572; Rivaroxaban 38.958; warfarina 183.929).

Independientemente de la terapia con IBP, los pacientes que recibieron tratamiento con Apixaban tuvieron las puntuaciones más altas de riesgo de hemorragia gastrointestinal y los pacientes que recibieron tratamiento con Dabigatran tuvieron las puntuaciones más bajas.

Durante el seguimiento de pacientes anticoagulados sin IBP, la incidencia ajustada de hospitalización por HDA (n = 7.119) fue de 115 por 10.000 personas-

año. La incidencia de Rivaroxaban (n = 1.278) fue de 144 por 10.000 personas-año, significativamente mayor que en aquellos pacientes con Apixaban (n = 279; 73 por 10.000 personas-año), Dabigatran (n = 629) 120 por 10.000 personas-año, y warfarina (n = 4.933) 113 por 10.000 personas-año. Además, la incidencia de hospitalización por HDA con Apixaban fue significativamente más baja que la de Dabigatran y warfarina.

Cuando se comparó el tratamiento anticoagulante con IBP (264.447 persona-año; 76 por 10.000 persona-año) con el tratamiento sin IBP, el riesgo de hospitalizaciones por HDA (n = 2.245) fue menor en general (riesgo relativo [RR] 0,66), tanto para Apixaban (RR 0,66), Dabigatran (RR 0,49), Rivaroxaban (RR 0,75), y warfarina (RR 0,65).

Se concluye que entre los pacientes que inician terapia con AO la incidencia de hospitalización por HDA fue más alta en aquellos pacientes que recibieron Rivaroxaban y más baja en aquellos que tomaban Apixaban. Para cada AO, la incidencia de hospitalización por HDA fue menor cuando recibían combinadamente IBP. Ver **Anexo N° 1 IMÁGENES**: **"Figura 25.Tabla 15 "Estudio** de **ACO e IBP por la Sociedad de Cardiología Española. Análisis de datos".**

Estudio de cohorte ACO asociados a IBP

La Sociedad de Cardiología Argentina publicó un artículo el 26 Abril del 2014, data de un estudio randomizado a 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 tromboembolismo venoso. (Trombosis venosa Profunda (65,5%), Tromboembolismo de pulmón (25%), Tromboembolismo de pulmón más Trombosis venosa Profunda (9,5%).

El punto final primario era recurrencia de evento tromboembolico 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.

Finalmente los resultados obtenidos fueron, el punto final primario ocurrió en 59 de los 2609 pacientes (2,3 %) en el grupo Apixaban en comparación a 71 pacientes de 2635 que corresponden 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). Se observa sangrado mayor en o, 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

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 vs 0.55; P<0.001).
El resto de los efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

Se concluye 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.

Posología

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

La dosis recomendada de Apixaban es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. Sin embargo, para decidir el momento de administración en esta ventana de tiempo, los médicos deben considerar tanto los beneficios potenciales de un inicio temprano en el tratamiento para la profilaxis del TEV como el riesgo de sangrado post-quirúrgico. En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera la duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días. En cambio, en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla la duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

B-Prevención del ictus 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. Según la EMA, la reducción de dosis debe efectuarse según 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 ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micro moles/l). El tratamiento debe continuarse a largo plazo.

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

La dosis recomendada según la EMA 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 según la EMA 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. Cuando esté indicada la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, se debe iniciar con 2,5 mg dos veces al día después de completar 6 meses de tratamiento con Apixaban 5 mg dos veces al día o con otro anticoagulante, tal como se indica en la **"Figura 26. Tabla 16. Pauta de tratamiento y dosis máxima diaria para el tratamiento de TVP o EP y profilaxis. FDA (Food and Drug Administration)" Ver ANEXO Nº1: IMÁGENES**

La duración del tratamiento global se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

Si se omite una dosis, el paciente debe tomar Apixaban inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes. En cuanto al cambio de

tratamiento con anticoagulantes parenterales a Apixaban (y viceversa) se puede hacer en la siguiente dosis programada. Estos medicamentos no se deben administrar simultáneamente.

Vía de Administración

Oral:

- Adultos: La dosis recomendada de Apixaban es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera la duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días. En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla La duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días
- Ancianos mayores de 65 años: No se requiere ajuste de dosis
- Niños: no se han establecido la seguridad y eficacia del Apixaban en niños o adolescentes menores de 18 años.

Según la EMA, Apixaban debe ingerirse con agua, con o sin alimentos. Para pacientes que no pueden tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de Apixaban se pueden triturar (en el prospecto del Apixaban se cuenta con instrucciones para triturar el comprimido) y disolver con agua, o glucosa al 5% en agua (G5A), o zumo de manzana o mezclarse con puré de manzana y administrarse inmediatamente por vía oral. Como alternativa, los comprimidos de Apixaban se pueden triturar y disolver en 60 ml de agua o G5A (glucosa al 5%) y administrarse inmediatamente a través de una sonda nasogástrica. Los comprimidos triturados de Apixaban son estables en agua, G5A, zumo de manzana, y puré de manzana hasta 4 horas.

Contraindicaciones y precauciones

Según informa el Vademécum el Apixaban está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes Asimismo está contraindicado en pacientes con hemorragias o sangrado activo, clínicamente significativo y en las hepatopatías asociadas a coagulo Patía y a riesgo clínicamente relevante de sangrado.

De igual importancia se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Apixaban y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en condiciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa, endocarditis bacteriana, trombocitopenia, trastornos plaquetarios, antecedentes de ictus hemorrágico, hipertensión grave y no controlada y cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente. Se debe interrumpir la administración de Apixaban en el caso de una hemorragia grave.

No se recomienda el Apixaban en los pacientes con aclaramiento de creatinina <15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15- 29 ml/min) las concentraciones plasmáticas de Apixaban aumentan y por tanto, el Apixaban solo o en combinación con ácido acetilsalicílico se debe utilizar con precaución debido a un mayor riesgo potencial de sangrado. De la misma manera el Apixaban no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Es importante señalar cuando se utiliza la anestesia epidural o espinal o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con Apixaban para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar hematomas epidurales o espinales, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de Apixaban. Es por ello que se recomienda una estrecha vigilancia para detectar la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa un compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y un tratamiento urgente.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Según la EMA, determina que no existen datos sobre la utilización de Apixaban en mujeres embarazadas, sin embargo, a pesar de que los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva

no se recomienda Apixaban durante el embarazo. Asimismo, se desconoce si Apixaban o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Según los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que Apixaban se excreta en la leche. En la leche de ratas se observó una alta relación de leche/plasma materno (Cmax alrededor de 8, AUC alrededor de 30), 12 posiblemente debido al transporte activo en la leche. Por lo tanto, no se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes y se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con Apixaban.
Del mismo modo, en los ensayos con animales a los que se les administró Apixaban no se observaron efectos sobre la fertilidad.

Población pediátrica

Según la EMA, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Apixaban en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Contraindicaciones

La Agencia Europea de Medicamentos advierte que ELIQUIS no debe ser usado en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes mencionados anteriormente. En casos de presentar sangrado activo o clínicamente significativo.

En pacientes con Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante. En casos que presente una Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor esto puede incluir una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía 6 cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.

También está contraindicado su asociación con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (Enoxaparina, Dalteparina, etc.), derivados de heparinas

(Fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, Rivaroxaban, Dabigatran, etc.), excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular.

Advertencias y precauciones

Según El Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T constata los riesgos asociados al consumo por ello proporciona advertencias y precauciones para empleo.

Como en el caso de otros anticoagulantes, presenta riesgo de hemorragia es por ello que se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que toman Apixaban y muestren cualquier signo de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia. De igual modo se debe interrumpir la administración de Apixaban en el caso de una hemorragia grave.

Aunque el tratamiento con Apixaban no requiere una monitorización rutinaria de exposición a Apixaban, un ensayo cuantitativo anti-factor Xa calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales en las que conocer la exposición a Apixaban permita ayudar en decisiones clínicas, por ejemplo, sobredosis y cirugía de emergencia.

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante. Entre tanto, el uso concomitante de Apixaban con agentes antiplaquetarios puede aumentar el riesgo de sangrado. Se debe tener cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. Después de una cirugía no se recomienda el uso concomitante con Apixaban de otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

En pacientes con fibrilación auricular y condiciones que requieran mono o doble terapia con fármacos antiplaquetarios, se debe hacer una cuidadosa evaluación de los potenciales beneficios frente a los potenciales riesgos antes de coadministrar este tratamiento. Por consiguiente se realizó un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de AAS incrementó las tasas de sangrado mayor con respecto a las de Apixaban, de un 1,8% al año a un 3,4% al año, y aumentó el riesgo de sangrado con respecto al de warfarina, de un 2,7% al año a un 4,6% al año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,1%) de doble terapia con fármacos antiplaquetarios.

Por otra parte, en un ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo reciente, caracterizados por múltiples comorbilidades cardiacas y no cardiacas, y que recibieron AAS solo o combinación de AAS con Clopidogrel, se observó un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor clasificado según clasificación ISTH (International Societyon Thrombosis and Haemostasis) para Apixaban (5,13% al año) en comparación con el placebo (2,04% al año).

Uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo

Hay experiencia muy limitada con el uso de agentes trombolíticos para el tratamiento del ictus isquémico agudo en pacientes a los que se administró Apixaban.

Pacientes con prótesis valvulares cardiacas

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Apixaban en pacientes con prótesis valvulares cardiacas, con o sin fibrilación auricular. Por tanto, no se recomienda el uso de Apixaban en este grupo de pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) incluyendo Apixaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y

anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Cirugía y procedimientos invasivos

Apixaban se debe discontinuar al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado. Esto incluye intervenciones para las que no puede excluirse la probabilidad de sangrado clínicamente significativo, o para las que el riesgo de sangrado es inaceptable. Asimismo Apixaban se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, no-crítico por la localización o fácilmente controlable. No obstante, si no se puede retrasar la cirugía o los procedimientos invasivos, se deben tomar las precauciones apropiadas, teniendo en consideración el riesgo aumentado de sangrado. Este riesgo de sangrado se debe sopesar con respecto a la urgencia de la intervención.

Se debe tener en cuenta que Apixaban se debe reiniciar tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada. Para pacientes con fibrilación auricular que requieran una ablación por catéter, se puede mantener el tratamiento con Apixaban.

Interrupción temporal

La interrupción de anticoagulantes, incluyendo Apixaban, por motivos de sangrado activo, cirugía electiva, o procedimientos invasivos coloca a los pacientes en un riesgo aumentado de trombosis. Por lo tanto, deben evitarse periodos sin tratamiento y si la anticoagulación con Apixaban debe discontinuarse temporalmente por cualquier razón, el tratamiento debe reinstaurarse lo antes posible.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Como se señalaba anteriormente en advertencias y precauciones para su uso cuando se utiliza la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o se

realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede verse aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de Apixaban. El riesgo también puede verse aumentado por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Debe controlarse frecuentemente la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, es necesario un diagnóstico y un tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o que van a recibir medicamentos anticoagulantes como tromboprofilaxis.

No hay experiencia clínica sobre el uso de Apixaban con catéteres intratecales o epidurales permanentes. En caso de ser necesarios y en base a los datos farmacocinéticos, debería transcurrir un intervalo de 20-30 horas (es decir 2 veces la semivida de eliminación) entre la última dosis de Apixaban y la retirada del catéter, y como mínimo debería omitirse una dosis antes de la retirada del catéter. La siguiente dosis de Apixaban debe administrarse al menos 5 horas después de la retirada del catéter. Como con todos los nuevos medicamentos anticoagulantes, se dispone de limitada experiencia en bloqueo neuroaxial y por tanto se recomienda extremar la precaución cuando se utilice Apixaban en presencia de bloqueo neuroaxial.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Apixaban no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar,

ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Apixaban en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Apixaban en el tratamiento de la TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes con cáncer activo.

Pacientes con insuficiencia renal

Datos clínicos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de Apixaban aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), lo que puede llevar un riesgo aumentado de sangrado. Para la prevención del TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla, tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de TVP y EP, Apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2).
Para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), y pacientes con creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg deben recibir una dosis menor de Apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.

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

Pacientes de edad avanzada

Con el aumento de la edad puede aumentar el riesgo de hemorragias. También, la administración conjunta de Apixaban con AAS se debe realizar con precaución en pacientes de edad avanzada, a causa del potencial aumento en el riesgo de sangrado.

Peso corporal

Un bajo peso corporal (≤ 60 kg) puede aumentar el riesgo de sangrado.

Pacientes con insuficiencia hepática

Apixaban está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado clínicamente relevante.
No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ChildPugh A o B).
Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas (GOT/GPT > 2 x LSN) o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, Apixaban debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con Apixaban, se debe medir la función hepática.

Interacción con los inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la P-glicoproteína (P-gp)

No se recomienda el uso de Apixaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p.ej. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol y Posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, Ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a Apixaban o aumentarla aún más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a Apixaban (por ejemplo insuficiencia renal grave).

Interacción con los inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de Apixaban con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, Rifampicina, Fenitoína, Carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a Apixaban. En un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular, se observó una disminución de la eficacia y un mayor riesgo de sangrado cuando se coadministraba Apixaban junto con inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, en comparación a cuando se administraba solamente Apixaban.

En los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la P-gp se aplican las siguientes recomendaciones:

- Para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP, Apixaban se debe usar con precaución.
- Para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP, no se debe utilizar Apixaban ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Cirugía de fractura de cadera

No se ha estudiado Apixaban en ensayos clínicos con pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, no se recomienda Apixaban en estos pacientes.

Parámetros de laboratorio

Las pruebas de coagulación [p. ej. tiempo de protrombina (TP), INR, y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)] se vieron afectadas como se esperaba, debido al mecanismo de acción de Apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad.

Hipersensibilidad a excipientes

Apixaban contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

A continuación se mencionara las interacciones de Apixaban con otros medicamentos y otras formas de interacción según la Agencia Europea de Medicamentos.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de Apixaban con Ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, aumentó 2 veces el AUC medio de Apixaban y aumentó 1,6 veces la Cmax media de Apixaban.

No se recomienda el uso de Apixaban en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo: Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol y Posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo Ritonavir).

Se espera que principios activos que no se consideran inhibidores potentes ni de CYP3A4 ni de la Pgp (por ejemplo Diltiazem, Naproxeno, Claritromicina, Amiodarona, Verapamilo, y Quinidina) aumenten en menor grado la concentración plasmática de Apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis de Apixaban en administración concomitante con inhibidores no potentes del CYP3A4 y/o la P-gp. Por ejemplo, Diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, aumentó 1,4 veces el AUC medio de Apixaban y aumentó 1,3 veces la Cmax. Naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, aumentó 1,5 veces y 1,6 veces el AUC medio y la Cmax de Apixaban, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente del CYP3A4 aumentó 1,6 veces y 1,3 veces el AUC medio y la Cmax de Apixaban, respectivamente.

Inductores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de Apixaban con Rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la Cmax, respectivamente. El uso concomitante de Apixaban con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina o Fenobarbita) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de Apixaban. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, Apixaban se debe utilizar con precaución para la prevención del TEV en cirugía electiva de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y la embolia sistémica

en pacientes con FANV y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

No se recomienda Apixaban para el tratamiento de la TVP y tratamiento de EP en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inductores potentes tanto del CYP3A4 como de la Pgp, ya que la eficacia se puede ver comprometida.

Anticoagulantes, Inhibidores de la agregación plaquetaria, ISRS/IRSN y AINEs

Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administre heparina no fraccionada a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter central venoso o arterial o cuando se administre heparina no fraccionada durante la ablación por catéter en pacientes con fibrilación auricular. Sin embargo, después de la administración combinada de Enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Apixaban (dosis única de 5 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa.Es importante mencionar que no hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró Apixaban con 325 mg de AAS una vez al día.

La administración concomitante con Clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de Clopidogrel y 162 mg de AAS una vez al día, o con Prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en ensayos de Fase I no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado ni mayor inhibición de la agregación plaquetaria, en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin Apixaban. El aumento de los valores en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa) fue consistente con los efectos del Apixaban solo.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de la P-gp, aumentó el AUC medio y la Cmax de Apixaban 1,5 y 1,6 veces, respectivamente. Se observaron los correspondientes aumentos en las pruebas de coagulación de Apixaban. No se observaron cambios en el efecto de Naproxeno sobre la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y tampoco se observó ninguna prolongación

clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de Apixaban y Naproxeno.

A pesar de estos datos, puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con Apixaban. Se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con ISRS/IRSN o AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se notificó un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de Apixaban, AAS y Clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo.

No se recomienda el uso concomitante de Apixaban con medicamentos asociados con sangrados graves, como: agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, Clopidogrel), Dipiridamol, Dextrano, y Sulfinpirazona.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Apixaban con Atenolol o Famotidina. La administración concomitante de 10 mg de Apixaban con 100 mg de Atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Apixaban. Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el AUC medio y la Cmax de Apixaban fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró Apixaban solo. La administración de 10 mg de Apixaban con 40 mg de Famotidina no produjo ningún efecto sobre el AUC o la Cmax de Apixaban.

Efecto de Apixaban sobre otros medicamentos

Los ensayos in vitro de Apixaban no mostraron ningún efecto inhibidor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 >45 µM) y mostraron un bajo efecto inhibidor sobre la actividad del CYP2C19 (IC50 >20 µM) con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los

pacientes. Apixaban no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta 20 µM. Por lo tanto, no es de esperar que Apixaban altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp.

En los ensayos en individuos sanos, como se describe a continuación, el Apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de Digoxina, Naproxeno o Atenolol.

Digoxina

La administración concomitante de Apixaban (20 mg una vez al día) y Digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de la P-gp, no afectó el AUC ni la Cmax de Digoxina. Por lo tanto, Apixaban no inhibe el transporte de sustrato mediado por P-gp.

Naproxeno

La administración concomitante de dosis únicas de Apixaban (10 mg) y Naproxeno (500 mg), un AINE utilizado frecuentemente, no tuvo ningún efecto sobre el AUC o la Cmax de Naproxeno.

Atenolol

La administración concomitante de dosis únicas de Apixaban (10 mg) y Atenolol (100 mg), un betabloqueante común, no alteró la famacocinética de Atenolol.

Carbón activado

La administración de carbón activado reduce la exposición a Apixaban.

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, se debe interrumpir el tratamiento con warfarina u otro tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Apixaban cuando el cociente internacional normalizado (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, se debe continuar con la administración de Apixaban durante al menos 2 días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de administración conjunta de Apixaban con AVK, se debe medir el INR antes de la próxima dosis programada de Apixaban. Se debe continuar con la administración conjunta de Apixaban y AVK hasta que el INR sea ≥ 2.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada aplican las siguientes recomendaciones una de ella es 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, no es necesario un ajuste de dosis; para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV, y creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dl (133 micromoles/l) asociada a edad ≥ 80 años o peso corporal ≤ 60 kg, sin embargo, es necesaria una reducción de dosis como la descrita anteriormente. En ausencia de otros criterios de reducción de dosis (edad, peso corporal), no es necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento 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 ictus 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 aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no hay experiencia clínica y por tanto Apixaban no está recomendado.

Apixaban está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ChildPugh A o B). No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se excluyó de los ensayos clínicos a los pacientes

con valores elevados de enzimas hepáticas glutamato oxalacetato transaminasa (GOT)/glutamato piruvato transaminasa (GPT) > 2 x LSN o bilirrubina total ≥ 1,5 x LSN. Por tanto, Apixaban debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con Apixaban, se debe medir la función hepática.

La EMA en cuanto el peso y la prevención de TEV y tratamiento/ prevención de recurrencias de la TVP y EP informa que no se requiere ajuste de dosis. En los casos de FANV (Fibrilación Atrial No Valvular) no se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis. También menciona que no se requiere ajuste de dosis en cuanto al sexo ni en pacientes con edad avanzada los cuales consumen dicha droga para Prevención de TEV y tratamiento/prevención de recurrencias de la TVP y EP. En el caso de la FANV también informan que no se requiere ajuste de dosis, a menos que se cumplan los criterios de reducción de dosis.

Pacientes sometidos a ablación por catéter (FANV)

El tratamiento con Apixaban se puede continuar en pacientes que requieran una ablación por catéter.

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con Apixaban se puede iniciar o continuar en pacientes con FANV que requieran cardioversión. En pacientes no tratados previamente con anticoagulantes y de acuerdo con las actuales guías médicas se debe considerar descartar la existencia de un trombo en la aurícula izquierda utilizando técnicas basadas en imágenes (por ejemplo, ecocardiografía transesofágica (ETE) o escáner de tomografía computerizada (TC)) antes de la cardioversión.

Para asegurar una anticoagulación adecuada, a los pacientes que inicien tratamiento con Apixaban, se les deben administrar 5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) antes de la cardioversión. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de 2,5 mg dos veces al día durante al menos 2,5 días (5 dosis individuales) si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis. Si se requiere realizar la cardioversión antes de que puedan administrarse las 5 dosis de Apixaban, debe administrarse una dosis de carga

de 10 mg, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. La pauta posológica debe reducirse a una dosis de carga de 5 mg, seguida de dosis de 2,5 mg dos veces al día, si el paciente cumple los criterios de reducción de dosis (ver secciones anteriores Reducción de dosis e Insuficiencia Renal). La administración de la dosis de carga debe realizarse al menos 2 horas antes de la cardioversión.

Para todos los pacientes que requieran cardioversión, antes de la cardioversión se debe confirmar que el paciente ha tomado Apixaban según lo prescrito. Las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento deben tomarse teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas en las guías de tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Reacciones Adversas

Según la Agencia Europea de Medicamentos y Vademécum son congruentes en los ensayos de seguridad del Apixaban. Se ha investigado en 7 ensayos clínicos fase III incluyendo más de 21.000 pacientes; más de 5.000 pacientes en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente.

Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas.

En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de Apixaban dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con Apixaban fue de un 10% en los estudios de Apixaban frente a Enoxaparina.

En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con Apixaban fue del 24,3% en el estudio de Apixaban frente a warfarina y de un 9,6% en el estudio de Apixaban frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de Apixaban frente a warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado GI superior,

sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con Apixaban fue de 0,76%/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con Apixaban fue 0,18%/año.

En los estudios de tratamiento de TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con Apixaban fue de 15,6% en el estudio de Apixaban frente a warfarina y del 13,3% en el estudio de Apixaban frente a placebo.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 14y 15 se presentan las reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 y < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 y < 1/100); raras (≥ 1/10000 y < 1/1000); muy raras (< 1/10000); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente. Ver **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 27. Tabla 17. Reacciones Adversas del Apixaban. FDA (Food and Drug Administration)" y "Figura 28. Tabla 18. Reacciones Adversas del Apixaban. FDA (Food and Drug Administration)"**

Sobredosis

La EMA advierte que no se dispone de un antídoto para Apixaban. Una sobredosis de Apixaban puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado). En los ensayos clínicos controlados, tras administrar Apixaban por vía oral a individuos sanos a dosis de hasta 50 mg diarios durante un periodo de 3 a 7 días (25 mg dos veces al día durante 7 días o 50 mg una vez al día durante 3 días) no hubo ninguna reacción adversa clínicamente relevante.

En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de Apixaban redujo la AUC media de Apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la Cmax.

La semivida de eliminación de Apixaban disminuyó de 13,4 horas cuando se administró Apixaban solo a 5,3 horas y 4,9 horas respectivamente, cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración de Apixaban. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de Apixaban.

Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de concentrados de complejo protrombínico (CPPs) ó factor VIIa recombinante. Al final de la infusión fue evidente la reversión de los efectos farmacodinámicos de Apixaban, tal como demuestran los cambios en el ensayo de generación de trombina, alcanzándose los valores basales a las 4 horas tras iniciarse una infusión de 30 minutos de un CPP de 4-factores en voluntarios sanos. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de productos CPP de 4-factores para revertir el sangrado en individuos que han recibido Apixaban. Actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben Apixaban. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

Dependiendo de la disponibilidad local, se debe considerar la posibilidad de consultar a un experto en coagulación en caso de sangrados mayores. La hemodiálisis disminuyó el AUC de Apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de Apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de Apixaban.

Según el Instituto de Cardiología y Terapéutica Cardiovascular del Hospital Universitario Austral los nuevos Anticoagulantes orales serán indicados en patologías formadoras de coágulos como: Fibrilación Auricular, Trombosis Venosa Profunda, Tromboembolismo Pulmonar. A continuación desarrollaremos una breve explicación de las 3 patologías recién mencionadas y las características de los nuevos anticoagulantes orales dentro de los cuales se encuentra el Apixaban. Se incluirán datos estadísticos de ensayos realizados

para demostrar la eficacia del Apixaban en comparación a drogas frecuentemente usadas para las patologías mencionadas anteriormente.

Farmacoeconomía

Se realiza un análisis comparativo de costos entre Apixaban, Acenocumarol, Dabigatram, Rivaroxaban y Warfarina con el fin de demostrar cual de todos ellos resulta más oneroso para los pacientes.

Para ello se han relevado los precios al público (actualizados 28/11/19) de este grupo de drogas sujetas a comparación y se ha definido una dosis base de comparación para determinar el costo de la ingesta diaria de las mismas.

En el **ANEXO Nº1: IMÁGENES. "Figura 29. Tabla 19. Según dosis y cantidad de comprimidos, el costo por unidad sin cobertura social y el costo al año. *Se tiene como parámetro 1 comprimido por día"** se informan los datos usados en el análisis que permitirán la construcción de las demás gráficos y tablas que expresan el precio por comprimido ver **"Figura 30. Gráfico 7. Importe por Comprimido"),** acompañado de la información del precio unitario por caja **"Figura 31. Gráfico 8. Importe Unitario por caja")** siguiendo con la **"Figura 32. Grafico9. Importe Anual total en pesos"**

Cada gráfico se acompaña con su tabla de datos correspondiente, iniciando con la **"Figura 33. Tabla 20. Importe por comprimido"** y las siguientes: **"Figura 34. Tabla 21. Importe unitario por caja", "Figura 35. Tabla 22. Importe total anual"**

Para finalizar se incluye la **"Figura 36. Tabla 23. Datos económicos según Apixaban, Acenocumarol, Dabigatram y Rivaroxaban teniendo en cuenta dosis diaria de referencia, el equivalente en comprimidos por día, Importe de cada comprimido y Costo diario."** y la **"Figura 37. Grafico 10. Costo Diario"** mediante los cuales se determina erogación diaria que debe realizar el paciente bajo tratamiento de prevención y/o recurrencia de TVP y EP.

MATERIALES Y METODOS: DISEÑO METODOLOGICO

A. SITIO Y FECHA DE LA INVESTIGACIÓN

Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 17 junio 2019.Universidad Abierta Interamericana.

Se seleccionaron las siguientes variables:

- Uso de Apilaban en pacientes con Fibrilación Atrial de origen no valvular
- Uso de Apixaban en la prevención de TEV en postoperatorio de cirugía electiva de reemplazo de cadera.
- Uso de Apixaban en la prevención de TEV en postoperatorio de cirugía electiva de reemplazo de rodilla.
- Uso de Apixaban en la prevención de Ictus y embolia sistémica en pacientes con Fibrilación Atrial de origen no valvular.
- Uso de Apixaban y su relación con la disminución del sangrado mayor fatal.

El análisis estadístico se basó fundamentalmente en técnicas descriptivas de los tratamientos clásicos vs Apixaban

- Se construyeron distribuciones de frecuencias de adversas como sangrado mayor fatal, porcentajes de prevención y eficacia terapéutica. Los resultados fueron presentados en tablas para su mejor análisis e interpretación.
- Para manejar la información se excluyó el nombre de las pacientes a fin de mantener la confidencialidad de la información y solo se trabajó con el número de caso índice de los pacientes.

Tipo de diseño metodológico

Se realizó un estudio meta-analítico que compara distintos trabajos clínicos en un área en el cual a su vez se comparan datos de los mismos.

B- POBLACION Y MUESTRA

Ensayo ADVANCE 3: muestra 5.407 pacientes sometido a cirugía electiva de reemplazo de cadera.

Ensayo ADVANCE 2: 3.057 pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla.

Estudio ARISTOTLE: 23.799 pacientes aleatorizados con Apixaban vs Warfarina

Estudio AVERROES: 11.927 pacientes aleatorizados con Apixaban vs AAS

Ensayo AMPLIFY: 5.365 pacientes aleatorizados con Apixaban vs Warfarina/ Enoxaparina

Estudio AMPLIFY- EXT 2.482 pacientes aleatorizados en tratamiento con Apixaban vs Placebo.

Estudio EMANATE: 1500 pacientes con FA en indicación de cardioversión y randomizados con Apixaban o tratamiento estándar.

Estudio AUGUSTUS: 4614 pacientes randomizados

Estudio EMANATE: 1500 pacientes

Estudio AUGUSTUS: 4614 pacientes

Estudio de la SCE (Sociedad de Cardiología Española): 754.389 pacientes

C-INSTRUMENTO Y TECNICAS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Para la investigación fue fundamental llevar a cabo una recolección de datos, tanto entrevista personal, como búsqueda en guías de prácticas clínicas para el tratamiento.

Para esto se confeccionó una ficha que sirvió como instrumento y que, posteriormente, se usó para valerse en la investigación en la cual se tomó nota de la información brindada por consensos, guías y publicaciones médicas. Esto, a su vez, permite justificar y dar validez a la investigación. Modelo de ficha confeccionada (Anexo Nº2)

D-ANALISIS ESTADISTICO DE DATOS

TABLA 1:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. “Ensayo ADVANCE 3 y ADVANCE 2”. Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

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

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION

En la tabla 1 expresa la ventaja del Apixaban por sobre la Enoxaparina en cirugía electiva de reemplazo de cadera y en la cirugía electiva de reemplazo de rodilla, en el cual se demostró que con el uso del Apixaban se logró la disminución de la variable compuesta por TEV totales/ muertes por cualquier casusa y la variable TEV mayor compuesta por TVP proximal, EP no fatal y muerte relacionada con TEV.

TABLA 2:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. "Ensayo **ADVANCE 3** y **ADVANCE 2**". Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

	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 po 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
Periodo de tratamiento [1]				
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%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Periodo de tratamiento post-cirugía [2]				
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%)

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION

En la tabla 2 expresa estadísticamente datos en cuanto a la seguridad de sangrado mayor en los cuales se demostraron tasas similares entre pacientes tratados con Apixaban 2.5 mg y pacientes tratados con 40 mg de Enoxaparina.

TABLA 3:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. "Estudio **ARISTOTLE**: Estadísticas comparativas entre Apixaban y Warfarina en cuanto a la prevención del ictus y embolia sistémica". Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

	Apixaban N=9.120 n (%/año)	**Warfarina N=9.081 n (%/año)**	**Cociente de riesgos (95% IC)**	**valor-p**
Ictus o embolia sistémica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Ictus				
Isquémico o no especificado	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorrágico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolia sistémica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION

En la tabla 3 se expresa la superioridad estadísticamente significativa del Apixaban en la primera variable (prevención de ictus hemorrágico e ictus isquémico y embolia sistémica).

Tabla N 4:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. "Estudio **ARISTOTLE:** Estadísticas comparativas entre Apixaban y Warfarina en sangrado mayor, sangrado no mayor clínicamente relevante y otras variables como muerte por cualquier causa e infarto de miocardio". Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

	Apixaban N = 9.088 n (%/año)	**Warfarina N = 9.052 n (%/año)**	**Cociente de riesgos (95% IC)**	**valor-p**
Sangrado				
Mayor*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraneal	52 (0,33)	122 (0,80)		
Mayor + NMCR	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Todos	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Otras variables				
Muerte por cualquier causa	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarto de miocardio	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION

La tabla 4 expresa la incidencia de sangrado gastrointestinal fue 0.76%/año con Apixaban y 0.86%/año con Warfarina.

TABLA 5:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. ”Estudio **AVERROES:** Resultados de estadísticas comparativas de Apixaban vs. AAS en pacientes con Fibrilación Auricular en cuanto a riesgo de presentar Ictus y/o Embolias” Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

	Apixaban N = 2.807 n (%/año)	**AAS N = 2.791 n (%/año)**	**Cociente de riesgos (95% IC)**	**valor-p**
Ictus o embolia sistémica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Ictus				
Isquémico o no especificado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolia sistémica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Ictus, embolia sistémica, IM, o muerte vascular*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarto de miocardio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Muerte vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Muerte por cualquier causa†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION

La tabla 5 expresa que en una muestra de pacientes prácticamente idéntica el tratamiento con Apixaban en todos los casos reduce la recurrencia de Ictus (hemorrágico e isquémico), Embolia Pulmonar, Embolia Sistémica, Infarto de Miocardio, muerte vascular y muerte por cualquier causa. Uno de los casos más significativos como, por ejemplo, en la variable de Ictus o Embolia sistémica se observa una cantidad superior de 62 recurrencias (121.57%) en el tratamiento de AAS en comparación al tratamiento del Apixaban. En la variable de Embolia sistémica se observa una cantidad superior de 11 eventos (550%) en el uso de AAS vs Apixaban.

Tabla N 6:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. ”Estudio **AVERROES**: Apixaban vs AAS en cuanto a riesgo desangrado en pacientes con Fibrilación Auricular” Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

	Apixaban N = 2.798 n(%/año)	**AAS N = 2.780 n (%/año)**	**Cociente de riesgos (95% IC)**	**valor-p**
Mayor*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraneal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Mayor + NMCR†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Todos	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION

La tabla 6 se interpreta que no existen diferencias significativas en cuanto a sangrado mayor entre el uso de Apixaban y AAS.

Tabla N 7:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. “Ensayo **AMPLIFY**: eficacia en cuanto a TEV, muerte relacionada con TVP, EP y a su vez muerte de origen cardiovascular y sangrado mayor” Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

	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)

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION.

La tabla 7 expresa Estudio AMPLIFY Con frecuencia, varios estudios sobre un tema particular no abordan los mismos resultados, lo que dificulta la obtención de conclusiones clínicamente útiles cuando se examina un grupo de estudios en su conjunto, con el uso, aun así con el uso de Apixaban el end point duró, muerte de cualquier causa: Apixaban demostró estar muy por debajo de los valores con respecto a Enoxaparina y warfarina.

Tabla N 8:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. “Ensayo **AMPLIFY**: Resultados estadísticos en cuanto al sangrado mayor, menor y clínicamente no relevantes en tratamiento con Apixaban vs. Enoxaparina/Warfarina” Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

	Apixaban N=2.676 n (%)	**Enoxaparina/ Warfarina N=2.689 n (%)**	**Riesgo relativo (95% IC)**
Mayor	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Mayor + NMCR	115 (4,3)	261 (9,7)	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)

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION

La tabla 8 Estudio **AMPLIFY** expresa que el meta-análisis realizado en cuanto al (sangrado mayo y menor) sólo favorecieron a Apixaban, en relación a los AVKs, también demostró tener las siguientes ventajas para tratamiento del TEV: Rápido comienzo de acción, efecto anticoagulante predecible no inferior y similar seguridad vs AVKs, no interacción con alimentos y muy escaso con algunas drogas (a excepción de inductores y/o inhibidores enzimáticos potentes), por el CETP450 3 A4, que a Dosis fijas que no requiere monitoreo de laboratorio y evita el uso de heparina

Desventajas: en el caso concreto de sangrado mayor, no posee antídoto específico, a diferencia de los AVKs.

Tabla N 9:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. ”Estudio **AMPLIFY- EXT** eficacia en la prevención de TEV o EP en el tratamiento de Apixaban vs Placebo” Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
TEV recurrente o muerte por cualquier causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)[¥]	0,19 (0,11; 0,33)[¥]
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)
TVP 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)

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION.

La tabla 9 Estudio **AMPLIFY** expresa que en cuanto a eficacia en la prevención de TEV o EP en el tratamiento de Apixaban vs Placebo de indica, que hubo diferencias entre los NOACs y AVKs, En comparación con placebo, el Apixaban en las dos dosis evaluadas (2,5mg y 5mg) redujo el riesgo de recurrencia de eventos tromboembólicos (fatales y no fatales), sin observarse diferencias significativas en las tasas de sangrado mayor. El Apixaban demostró ser más efectivo que el placebo en cualquiera de las dos dosis, con similar riesgo de

sangrado que en el grupo placebo El Apixaban podría ser un recurso efectivo en la anticoagulación extendida de los pacientes para evitar la recurrencia de eventos tromboembólicos. La eficacia de Apixaban para la prevención de las recurrencias de un TEV se mantuvo entre los subgrupos, incluyendo edad, sexo, IMC, y función renal

Tabla N 10:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. “Estudio **AMPLIFY-EXT** eficacia en la prevención de muerte relacionada con TEV en el tratamiento de Apixaban vs Placebo”. Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
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)

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION

La tabla 10 Estudio **AMPLIFY** expresa que **la** eficacia en la prevención de muerte relacionada con TEV en el tratamiento de Apixaban vs Placebo En el estudio, ambas dosis de Apixaban fueron estadísticamente superiores a placebo en la variable primaria de TEV sintomático recurrente (TVP no fatal o EP no fatal) o prevención de muerte en los pacientes tratados. Un buen diagnóstico a tiempo, es un requisito imprescindible para la detección precoz de riesgos de muerte por falta de, prevención esto es importantísimo para los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio-riesgo con una segura y efectiva farmacoterapia, oportuna.

Tabla N 11:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. "Estudio **AMPLIFY- EXT** estadísticas en cuanto a sangrado estableciendo comparación entre Apixaban vs. Placebo" Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Riesgo relativo (95% IC)**	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg** (N=811)	(N=826)	**Apix 2,5 mg** frente a placebo	**Apix 5,0 mg** frente a placebo
		n (%)			
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)

Fuente de datos: Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.

ANALISIS E INTERPRETACION

Estudio **AMPLIFY** en cuanto a sangrado estableciendo comparación entre Apixaban vs. Placebo"

La tabla 11 expresa que Los casos de sangrado, adjudicado se produjeron en 1 (0,1%) paciente tratado con la dosis de 5 mg de Apixaban dos veces al día, no hubo en los pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg de Apixaban dos veces al día y en 1 (0,1%) paciente tratado con placebo.

Sangrado mayor: Apixaban 2.5 mg: 0.2% y 0.1% con 5 mg vs. Placebo 0.5%.

Sangrado relevante no mayor: Apixaban 2,5 mg: 3% y 4.2% con 5 mg vs. 2.3% con placebo.

En ambos casos el riesgo de sangrado con Apixaban fue mucho menor vs placebo.

Tabla N°12:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. "Estudio **EMANATE** en el cual se compara efectividad del Apixaban vs Heparina/ AVK en pacientes con Fibrilación Auricular, en plan de cardioversión"

Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019

<table>
<tr><td rowspan="2">Estudio EMANATE
(Duración 30 días)</td><td>Cardioversión Inmediata</td><td>Apixaban</td><td>Heparina/AVK</td></tr>
<tr><td rowspan="9">1500 Pacientes con FA
No anticoagulados
en Plan de Cardioversión</td><td>Sin indicación de reducción de dosis</td><td>10 mg 2 hs precardioversión</td><td>Dosis Estándar</td></tr>
<tr><td>Con indicación de reducción de dosis</td><td>5 mg 2hs precardioversión</td><td>Dosis Estándar</td></tr>
<tr><td colspan="3">TOTAL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Apixaban (753 pacientes)</td><td>Heparina/AVK (747 pacientes)</td></tr>
<tr><td colspan="2">342 (Sin indicación de reducción de dosis)
411 (Con indicación de reducción de dosis)</td><td>342 (Sin indicación de reducción de dosis)
405 (Con indicación de reducción de dosis)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultados EMANATE</td></tr>
<tr><td colspan="2">0 eventos embólicos
3 sangrados mayores
4 sangrados menores
2 muertes</td><td>6 eventos embólicos
6 sangrados mayores
4 sangrados menores
1 muerte</td></tr>
</table>

Fuente de datos: Sociedad de Cardiología Argentina.

ANALISIS E INTERPRETACION:

En la tabla 12 se expresa los resultados del estudio EMANATE en el cual se compara el tratamiento de 1500 pacientes con FA (no anticoagulados en plan de cardioversión).

Un grupo de 753 pacientes recibieron Apixaban de los cuales 342 fueron medicados con 10 mg 2 horas antes de la cardioversión y 411 (con indicación de reducción de dosis) 5 mg 2 horas precardioversión.

Otro grupo de 747 pacientes de los cuales 342 no tenían indicación de reducción de dosis y 405 si tenían indicación de reducción de dosis.

Resultados:

En el grupo experimental tratados con Apixaban no se evidenciaron eventos embólicos pero si presentaron 3 pacientes con sangrados mayores, 4 sangrados menores y 2 muertes. Mientras que en el segundo grupo experimental tratados con Heparina/AVK se registraron 6 eventos embólicos de los cuales 5 fueron isquémicos y 1 hemorrágico, 6 sangrados mayores, 4 menores y 1 muerte.

Conclusión:

Se concluye en este análisis que el Apixaban se asocia a menor porcentaje de eventos embolico y sangrado mayor en pacientes con FA (no anticoagulados en plan de cardioversión).Sin embargo presentó igual número de sangrados menores y superioridad en muertes.

TABLA N°13:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. "**Estudio AUGUSTUS**: Apixaban asociado a un inhibidor del P2Y12 en el tratamiento de FA y angioplastia)

Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

<table>
<tr><td rowspan="4">4614 pacientes de 33 países que tratados con angioplastia o cursaron internación por un síndrome coronario agudo</td><td rowspan="2">Sangrado mayor clínicamente relevante</td><td colspan="2">Tratamiento con Inhibidor del Receptor P2Y12</td></tr>
<tr><td>Apix oAnti K</td><td>Asp o Placebo</td></tr>
<tr><td>10.5% vs 14.7%
HR: 0.69
IC: 95% (0.58-0.81)</td><td>16.1% vs. 9.0%</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Hospitalizaciones y muertes</td><td colspan="2">Apixaban vs Placebo</td></tr>
<tr><td colspan="2">23.5% vs 27.4%
HR 0.83
IC: 95% (0.74-0.93)</td></tr>
</table>

Fuente de datos: Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista

ANALISIS E INTERPRETACION

La tabla 13 expresa que el sangrado mayor o clínicamente relevante fue menos común con Apixaban 10.5% vs 14.7%- HR (Hazard Ratio) 0.69; IC (Intervalo de Confianza) 95% (0.58-0.81). Adicionalmente la aspirina resulto en una mayor tasa de sangrado comparado con el placebo 16.1% vs 9.0%; HR 1.89; IC 95% (1.59-2.24). Por otro lado, el Apixaban tuvo ventajas en hospitalizaciones y muerte 23.5% vs 27,4%; HR 0.83; IC 95% (0.74-0.93). Por último, no se observaron diferencias en eventos isquémicos en ninguna de las ramas del trabajo.

TABLA N°14:

Apixaban: El nuevo anticoagulante oral para el tratamiento de Fibrilación Auricular asociado a menor riesgo de sangrado mayor. "**Estudio**: en cuanto a la asociación de Anticoagulantes Orales e Inhibidores de Bomba de Protones para reducir sangrados intestinales"

Universidad Abierta Interamericana, en el mes de Noviembre 2019.

754.389 Personas/año	Anticoagulantes ORALES sin IBP	**Hospitalización por HDA**
	Apixaban: 43.970	N = 279 (73 por 10.000 personas-año)
	Dabigatran: 79.739	N = 629 (120 por 10.000 personas-año)
	Rivaroxabán: 1140168	N= 1.278 (144 por 10.000 personas-año)
	Warfarina: 516.512	N = 4.933 (113 por 10.000 personas-año)
Tratamiento anticoagulante con IBP		Tratamiento anticoagulante sin IBP
264.447 persona-año		76 por 10.000 persona-año
Riesgo de hospitalizaciones por HDA (n = 2.245) fue menor en general (riesgo relativo [RR] 0,66)		
Apixaban		RR= 0,66
Dabigatram		RR= 0,49
Rivaroxabán		RR= 0,75
Warfarina		RR= 0,65

Fuente de datos: Sociedad de Cardiología Española

ANALISIS E INTERPRETACION

La tabla 14 expresa un estudio de cohorte que comparó la eficacia en el tratamiento anticoagulante con (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban o Warfarina) sin IBP y en terapia combinada AO + IBP en el término de un año. Independientemente de la terapia con IBP, los pacientes que recibieron tratamiento con Apixaban tuvieron las puntuaciones más altas de riesgo de hemorragia gastrointestinal y los pacientes que recibieron tratamiento con Dabigatran tuvieron las puntuaciones más bajas.

Durante el seguimiento de pacientes anticoagulados sin IBP, la incidencia ajustada de hospitalización por HDA fue significativamente más baja en el uso de Apixaban.

Cuando se comparó el tratamiento anticoagulante con IBP con el tratamiento sin IBP, el riesgo de hospitalizaciones por HDA fue menor en general tanto para Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban y Warfarina.

Se concluye que entre los pacientes que inician terapia con AO la incidencia de hospitalización por HDA fue más alta en aquellos pacientes que recibieron Rivaroxaban y más baja en aquellos que tomaban Apixaban. Para cada AO, la incidencia de hospitalización por HDA fue menor cuando recibían combinadamente IBP.

CONCLUSIÓN

Finalmente: los NOACs demostraron tener importantes, ventajas para tratamiento del TEV, en cuanto a su latencia y acción corta, con efecto anticoagulante predecible no inferior y similar seguridad vs AVKs también demostraron amplia ventaja en la farmacocinética, por su falta de interacción con alimentos y algunas drogas (a excepción de inductores y/o inhibidores enzimáticos potentes), el uso de dosis fijas en los tratamientos no requieren un riguroso monitoreo de laboratorio pero todavía hay limitaciones que resolver como antídoto específico, el uso ambulatorio del TEP, enriquecer aún más la información sobre eficacia y seguridad en pacientes con otras patologías, embarazo, lactancia, rol de NOACs en el TEV relacionado a cáncer, variaciones de dosis, el riesgo ante un deterioro renal.

El costo del Apixaban, disminuye la adherencia a la medicación, si bien lo vale, porque es una droga con muchísimos beneficios, la Alta dispersión de precio que son el resultado de una compleja lógica de producción, comercialización (incluyendo aquí prescripción y dispensación) así como de utilización de los productos que propician su diferenciación ante otras terapias clásicas, y si bien, en su fase de producción y comercio el medicamento podría ser considerado un bien privado, la realidad es que en su acceso y uso de parte de la población, el medicamento es a todos los efectos un bien público ya que, conectado a la noción de derecho a la salud y a la vida, permite realizar los cuidados médicos y proteger o recuperar la salud. Los profesionales, están sujetos a una serie de circunstancias que pueden incidir sobre sus decisiones, a la hora de prescribir, por el limitado presupuesto en los hospitales y sanatorios.

Debido a los beneficios demostrados del Apixaban, se podría recurrir a Políticas farmacéuticas basados en la APS. articuladas con las políticas de salud y los sistemas de salud en cuanto a reducción de gastos directos usuarios, por ejemplo reduciendo derechos e impuestos, esto permitiría que las cantidades de Apixaban demandadas, aumenten notablemente y varían menos que proporcionalmente a la variación de su precio. Quedando al alcance de todo paciente a través del sistema hospitalario.

BIBLIOGRAFIA

1. Alejandra Folgarait. Nuevos anticoagulantes orales: medicamentos esenciales para la OMS. Sociedad de Cardiología Argentina. Julio 2019.1.Disponible desde: https://www.sac.org.ar/actualidad/nuevos-anticoagulantes-orales-medicamentos-esenciales-para-la-oms/

2. Apixaban. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo 1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_es.pdf

3. Apixaban. Vademécum.17/06/2019https://www.vademecum.es/principios-activos-apixaban-b01af02

4. Disposición n°5109.Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2017/Dispo_5109-17.pdf

5. Dr. Diego M. Lowenstein Haber. Uso de nuevos anticoagulantes orales en pacientes renales con diagnóstico de fibrilación auricular. Cardiología Clínica. Cardiología Clínica.19 Febrero 2015. Disponible desde: https://www.sac.org.ar/novedades-bibliograficas/uso-de-nuevos-anticoagulantes-orales-en-pacientes-renales-con-diagnostico-de-fibrilacion-auricular/

6. Dr. José Juan Gómez de Diego. Apixaban frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular. Cardiología Hoy. 02 septiembre 2011. Disponible desde: https://secardiologia.es/blog/3522-apixaban-frente-warfarina-pacientes-con-fibrilacion-auricular

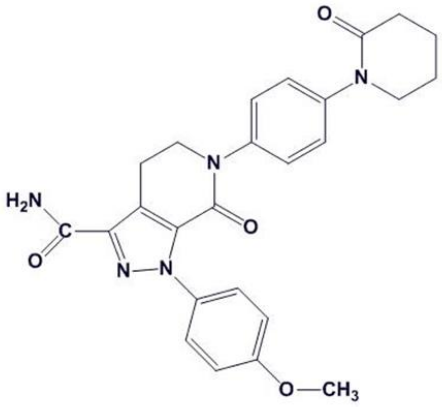
7. Dr. José Juan Gómez de Diego. Estudio EMANATE: Apixaban vs Heparina/AVK en pacientes con fibrilación auricular no anticoagulados en plan de cardioversión. Sociedad de Cardiología Argentina. SAC Joven. 11 Septiembre 2017. Disponible desde: https://www.sac.org.ar/esc-2017/estudio-emanate-apixaban-vs-heparinaavk-en-pacientes-con-fibrilacion-auricular-no-anticoagulados-en-plan-de-cardioversion/

8. Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista. ACC 2019 | AUGUSTUS: Apixaban y un inhibidor del P2Y12 es el mejor combinación para FA y angioplastia. 21 / 03 / 2019. Disponible desde:https://solaci.org/es/2019/03/21/acc-2019-augustus-apixaban-y-un-inhibidor-del-2y12-es-el-mejor-combinacion-para-fa-y-angioplastia/

ANEXOS

ANEXO Nº1: IMÁGENES

Figura 1. Imagen 1



APIXABAN (ELIQUIS®)
Bristol-Myers-Squibb // Pfizer
1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)
-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine-3-carboxamide
$C_{25}H_{25}N_5O_4$ (459,50g/mol)

Figura 2. Imagen 2



Figura 3. Imagen 3

ELIQUIS

APIXABAN

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA **INDUSTRIA ITALIANA**

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de ELIQUIS 2,5 mg contiene:

Apixaban	2,50 mg
Lactosa anhidra	50,25 mg
Celulosa microcristalina	41,00 mg
Croscarmelosa sódica	4,00 mg
Laurilsulfato sódico	1,00 mg
Estearato de magnesio	1,25 mg
Amarillo Opadry II*	4,00 mg

** Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio, Triacetina y Óxido de hierro amarillo.*

Cada comprimido recubierto de ELIQUIS 5 mg contiene:

Apixaban	5,00 mg
Lactosa anhidra	100,50 mg
Celulosa microcristalina	82,00 mg
Croscarmelosa sódica	8,00 mg
Laurilsulfato sódico	2,00 mg
Estearato de magnesio	2,50 mg
Opadry II Rosa*	8,00 mg

** Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Dióxido de titanio, Triacetina y Óxido de hierro rojo.*

Figura 4. Grafico 1

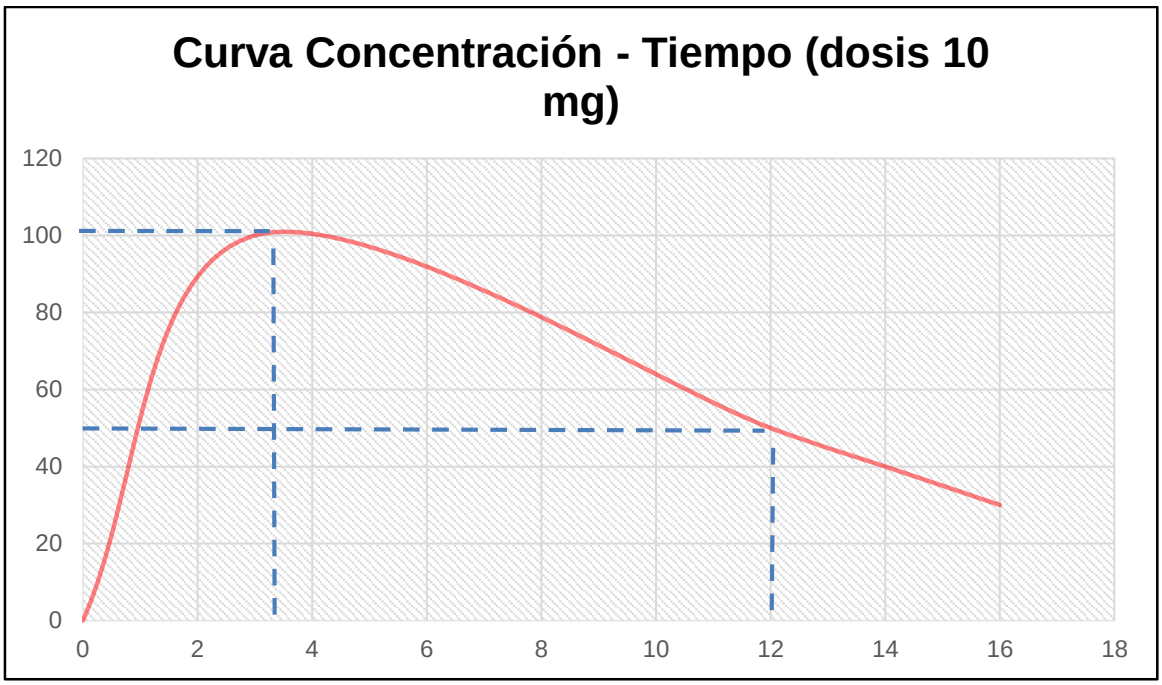


Figura 5. Grafico 2

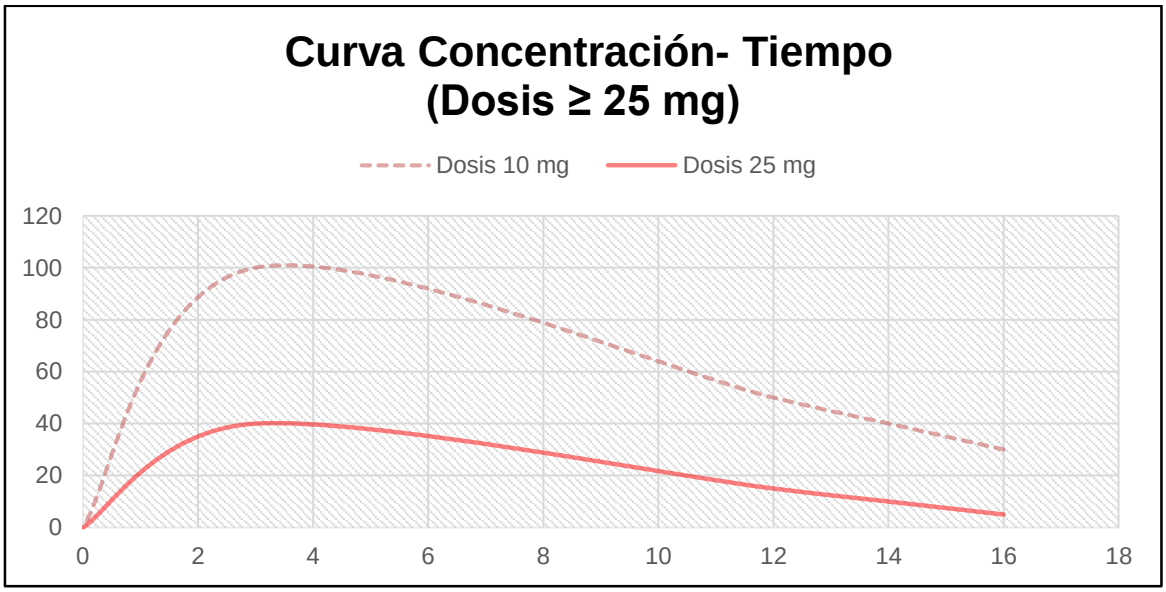


Figura 6. Grafico 3

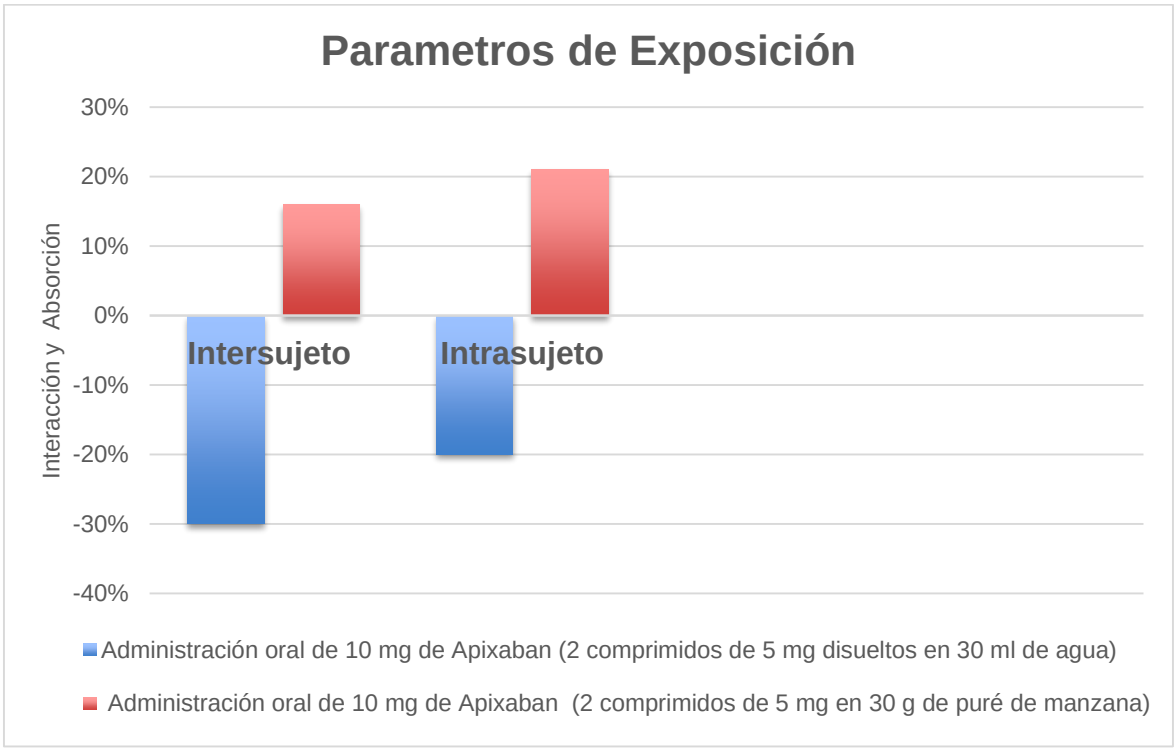


Figura 7. Grafico 4

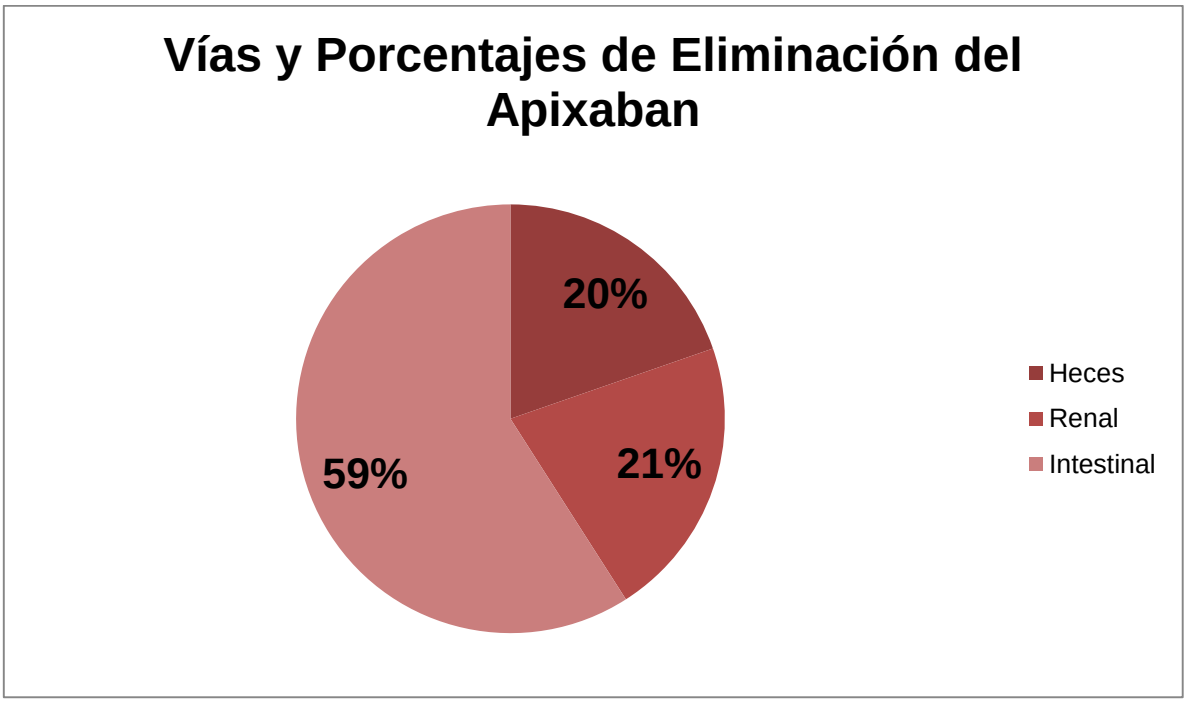


Figura 8. Grafico 5

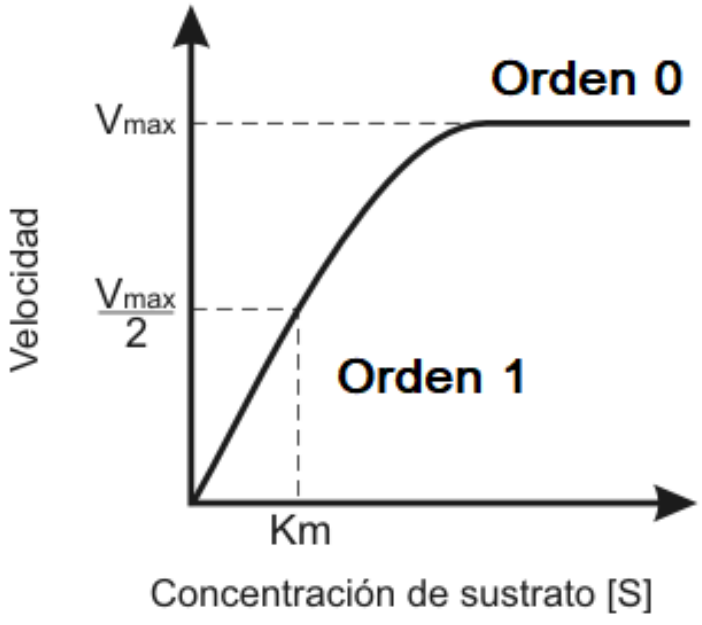


Figura 8: Grafico 5. Este gráfico muestra la cinética de orden 0 indica que satura el sistema, en este caso el de eliminación.

Figura 9. Grafico 6

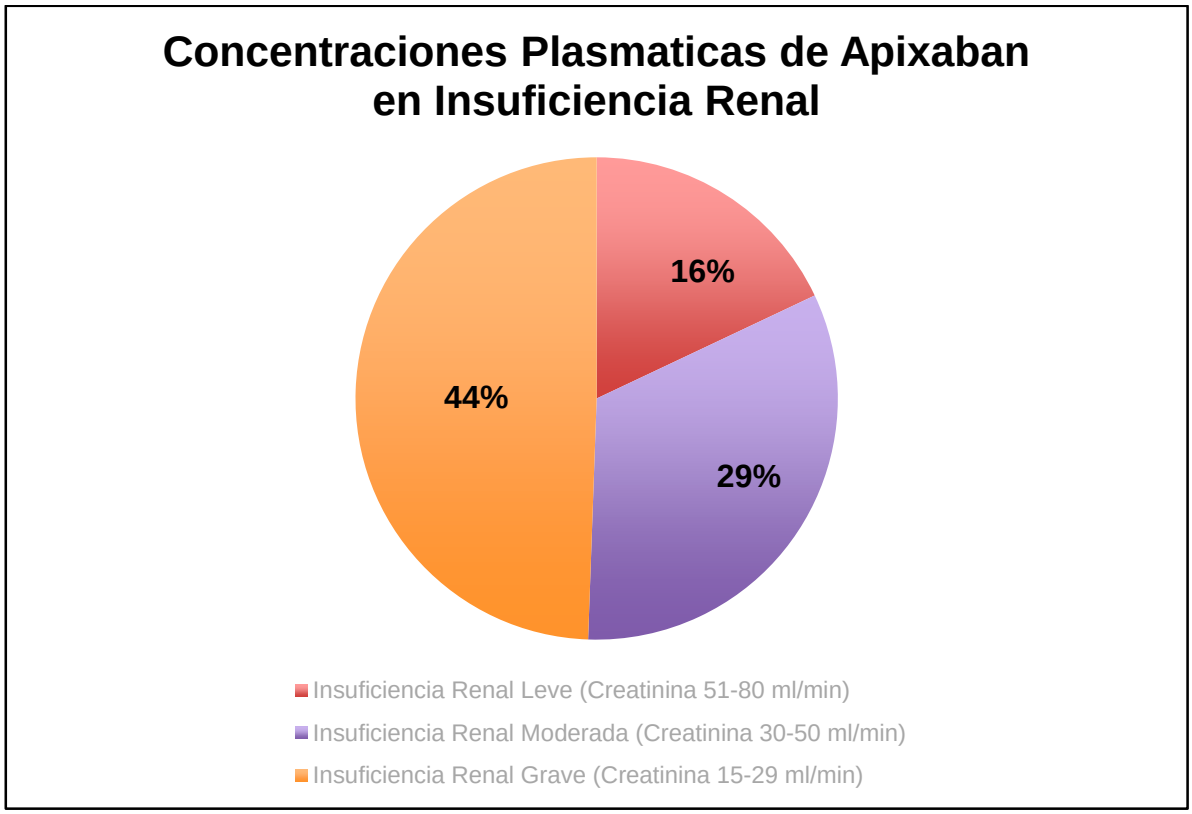


Figura 10. Tabla 1

	Apix. C_{max} (ng/ml)	**Apix. C_{min} (ng/ml)**	**Actividad Anti-Xa Max de Apìx. (UI/ml)**	**Actividad Anti-Xa Min de Apìx. (UI/ml)**
	Mediana [Percentil 5/95]			
Prevención del TEV: cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla				
2,5 mg dos veces al día	77 [41, 146]	51 [23; 109]	1,3 [0,67; 2,4]	0,84 [0,37; 1,8]
Prevención del ictus y de la embolia sistémica: FANV				
2,5 mg dos veces al día*	123 [69, 221]	79 [34; 162]	1,8 [1,0; 3,3]	1,2 [0,51; 2,4]
5 mg dos veces al día	171 [91, 321]	103 [41; 230]	2,6 [1,4; 4,8]	1,5 [0,61; 3,4]
Tratamiento de TVP, tratamiento de EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP				
2,5 mg dos veces al día	67 [30, 153]	32 [11; 90]	1,0 [0,46; 2,5]	0,49 [0,17; 1,4]
5 mg dos veces al día	132 [59, 302]	63 [22; 177]	2,1 [0,91; 5,2]	1,0 [0,33; 2,9]
10 mg dos veces al día	251 [111, 572]	120 [41; 335]	4,2 [1,8; 10,8]	1,9 [0,64; 5,8]

Figura 11. Imagen 4

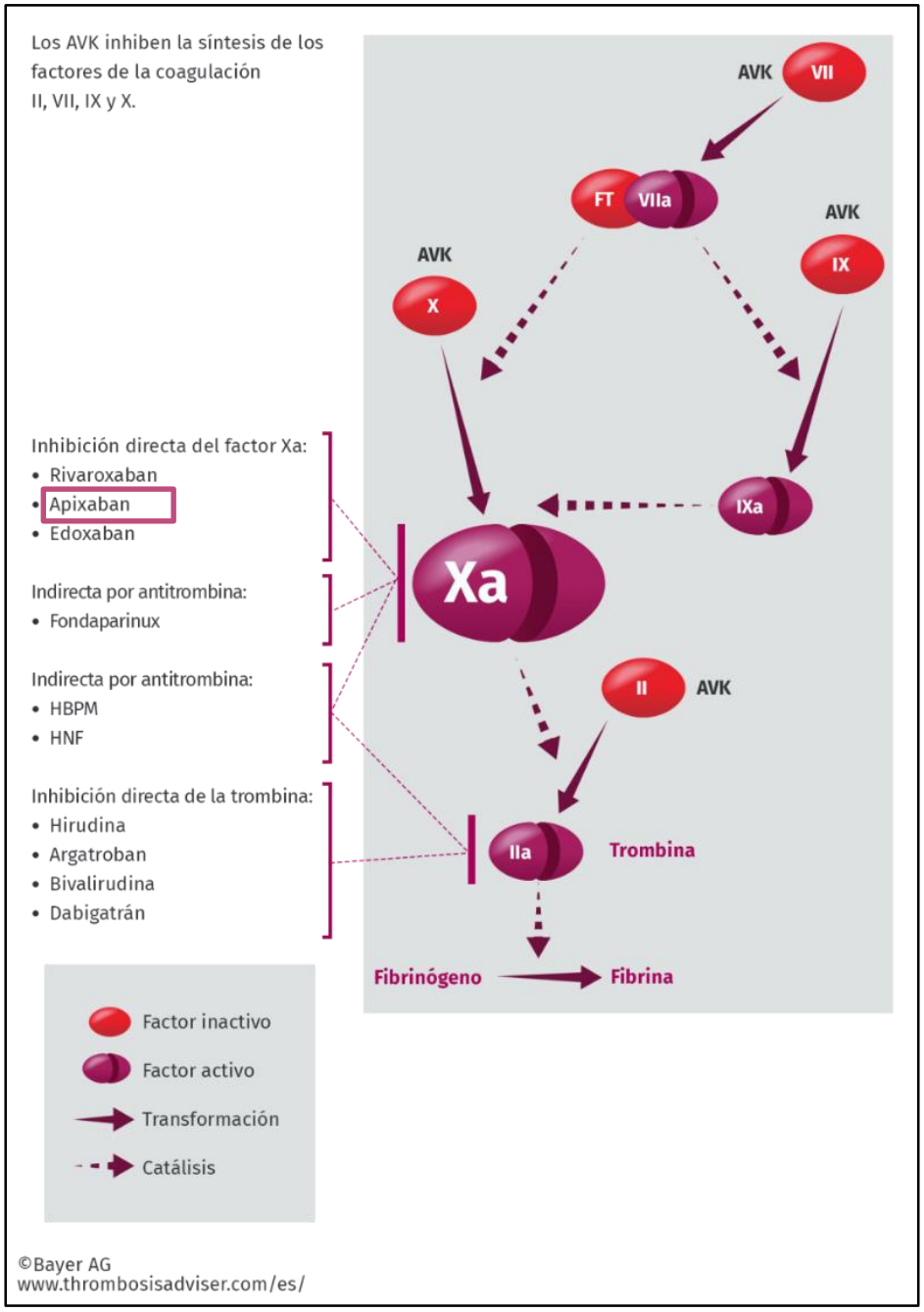


Figura 12. Tabla 2

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

Figura 13. Tabla 3

	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 po 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
Periodo de tratamiento [1]				
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%)	334 (12,6%)	104 (6,9%)	126 (8,4%)
Periodo de tratamiento post-cirugía [2]				
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%)

Figura 14. Tabla 4

	Apixaban N=9.120 n (%/año)	Warfarina N=9.081 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Ictus o embolia sistémica	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Ictus				
Isquémico o no especificado	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorrágico	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Embolia sistémica	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Figura 15. Tabla 5

	Apixaban N = 9.088 n (%/año)	Warfarina N = 9.052 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Sangrado				
Mayor*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Fatal	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracraneal	52 (0,33)	122 (0,80)		
Mayor + NMCR	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Todos	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Otras variables				
Muerte por cualquier causa	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Infarto de miocardio	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

Figura 16. Tabla 6

	Apixaban N = 2.807 n (%/año)	AAS N = 2.791 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Ictus o embolia sistémica*	51 (1,62)	113 (3,63)	0,45 (0,32; 0,62)	<0,0001
Ictus				
Isquémico o no especificado	43 (1,37)	97 (3,11)	0,44 (0,31; 0,63)	
Hemorrágico	6 (0,19)	9 (0,28)	0,67 (0,24; 1,88)	
Embolia sistémica	2 (0,06)	13 (0,41)	0,15 (0,03; 0,68)	
Ictus, embolia sistémica, IM, o muerte vascular*†	132 (4,21)	197 (6,35)	0,66 (0,53; 0,83)	0,003
Infarto de miocardio	24 (0,76)	28 (0,89)	0,86 (0,50; 1,48)	
Muerte vascular	84 (2,65)	96 (3,03)	0,87 (0,65; 1,17)	
Muerte por cualquier causa†	111 (3,51)	140 (4,42)	0,79 (0,62; 1,02)	0,068

Figura 17. Tabla 7

	Apixaban N = 2.798 n(%/año)	AAS N = 2.780 n (%/año)	Cociente de riesgos (95% IC)	valor-p
Mayor*	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96; 2,45)	0,0716
Fatal, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracraneal, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Mayor + NMCR†	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07; 1,78)	0,0144
Todos	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10; 1,53)	0,0017

Figura 18. Tabla 8

	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)

Figura 19. Tabla 9

	Apixaban N=2.676 n (%)	Enoxaparina/ Warfarina N=2.689 n (%)	Riesgo relativo (95% IC)
Mayor	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17; 0,55)
Mayor + NMCR	115 (4,3)	261 (9,7)	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)

Figura 20. Tabla 10

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
	n (%)				
TEV recurrente o muerte por cualquier causa	19 (2,3)	14 (1,7)	77 (9,3)	0,24 (0,15; 0,40)¥	0,19 (0,11; 0,33)¥
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)
TVP 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)

Figura 21. Tabla 11

	Apixaban	Apixaban	Placebo	Riesgo relativo (95% IC)	
	2,5 mg (N=840)	5,0 mg (N=813)	(N=829)	Apix 2,5 mg frente a placebo	Apix 5,0 mg frente a placebo
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)

Figura 22. Tabla 12

	Apixaban	**Apixaban**	**Placebo**	**Riesgo relativo (95% IC)**	
	2,5 mg (N=840)	**5,0 mg** (N=811)	(N=826)	**Apix 2,5 mg** frente a placebo	**Apix 5,0 mg** frente a placebo
		n (%)			
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)

Figura 23. Tabla 13

<table>
<tr><td>Estudio EMANATE
(Duración 30 días)</td><td>Cardioversión Inmediata</td><td colspan="2">Apixaban</td><td>Heparina/AVK</td></tr>
<tr><td rowspan="8">1500 Pacientes con FA
No anticoagulados
en Plan de Cardioversión</td><td>Sin indicación de reducción de dosis</td><td colspan="2">10 mg 2 hs precardioversión</td><td>Dosis Estándar</td></tr>
<tr><td>Con indicación de reducción de dosis</td><td colspan="2">5 mg 2hs precardioversión</td><td>Dosis Estándar</td></tr>
<tr><td colspan="4">TOTAL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Apixaban (753 pacientes)</td><td colspan="2">Heparina/AVK (747 pacientes)</td></tr>
<tr><td colspan="2">342 (Sin indicación de reducción de dosis)
411 (Con indicación de reducción de dosis)</td><td colspan="2">342 (Sin indicación de reducción de dosis)
405 (Con indicación de reducción de dosis)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Resultados EMANATE</td></tr>
<tr><td colspan="2">0 eventos embólicos
3 sangrados mayores
4 sangrados menores
2 muertes</td><td colspan="2">6 eventos embólicos
6 sangrados mayores
4 sangrados menores
1 muerte</td></tr>
</table>

Figura 24. Tabla 14

4614 pacientes de 33 países que tratados con angioplastia o cursaron internación por un síndrome coronario agudo	Sangrado mayor clínicamente relevante	**Tratamiento con Inhibidor del Receptor P2Y12**	
		Apix o Anti K	**Asp o Placebo**
		10.5% vs 14.7% HR: 0.69 IC: 95% (0.58-0.81)	16.1% vs. 9.0%
	Hospitalizaciones y muertes	**Apixaban vs Placebo**	
		23.5% vs 27.4% HR 0.83 IC: 95% (0.74-0.93)	

Figura 25. Tabla15

754.389 Personas/año	Anticoagulantes ORALES sin IBP	**Hospitalización por HDA**
	Apixaban: 43.970	N = 279 (73 por 10.000 personas-año)
	Dabigatran: 79.739	N = 629 (120 por 10.000 personas-año)
	Rivaroxabán: 1140168	N= 1.278 (144 por 10.000 personas-año)
	Warfarina: 516.512	N = 4.933 (113 por 10.000 personas-año)
Tratamiento anticoagulante con IBP		Tratamiento anticoagulante sin IBP
264.447 persona-año		76 por 10.000 persona-año
Riesgo de hospitalizaciones por HDA (n = 2.245) fue menor en general (riesgo relativo [RR] 0,66)		
Apixaban		RR= 0,66
Dabigatram		RR= 0,49
Rivaroxabán		RR= 0,75
Warfarina		RR= 0,65

Figura 26. Tabla 16

	Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
Tratamiento de la TVP o EP	10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días	20 mg
	seguida de 5 mg dos veces al día	10 mg
Prevención de las recurrencias de la TVP y/o EP después de completar 6 meses de tratamiento de TVP o EP	2,5 mg dos veces al día	5 mg

Figura 27: Tabla 17

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp)	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso			
Hemorragia cerebral†	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares			
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Frecuencia no conocida	Raras	Raras
Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia de boca	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Frecuencia no conocida	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares			
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			

Figura 28: Tabla 18

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp)**	**Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)**	**Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)**
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias			
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluido hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes

Figura 29. Tabla19

Droga	Dosis (mg)	Comprimido	Precio Unitario*	Precio al año*
Apixaban	2,5	60	$ 6.060,99	$ 36.365,94
Apixaban	5	60	$ 6.060,99	$ 36.365,94
Acenocumarol	1	20	$ 263,81	$ 5.012,39
Acenocumarol	4	20	$ 875,86	$ 16.641,34
Dabigatram	75	10	$ 3.142,60	$ 119.418,80
Dabigatram	75	30	$ 5.742,49	$ 68.909,88
Dabigatram	110	10	$ 3.142,60	$ 119.418,80
Dabigatram	110	30	$ 4.485,77	$ 53.829,24
Dabigatram	110	60	$ 8.523,00	$ 51.138,00
Dabigatram	150	30	$ 4.485,77	$ 53.829,24
Dabigatram	150	60	$ 8.523,00	$ 51.138,00
Rivaroxaban	10	10	$ 4.566,30	$ 173.519,40
Rivaroxaban	15	14	$ 2.967,92	$ 80.133,84
Rivaroxaban	20	14	$ 3.133,30	$ 84.599,10
Rivaroxaban	15	28	$ 5.935,85	$ 77.166,05
Rivaroxaban	20	28	$ 6.238,14	$ 81.095,82
Rivaroxaban	2,5	56	$ 5.846,44	$ 40.925,08
Warfarina	2	20	$274,55	$5.010,53
Warfarina	2	50	$662,96	$ 4.839,60
Warfarina	5	20	$315,10	$ 5.750,57
Warfarina	5	50	$709,23	$ 5.177,37
Warfarina	1	30	$258,94	$ 3.148,71
Warfarina	5	30	$306,03	$ 3.721,32

Figura 30. Grafico 7

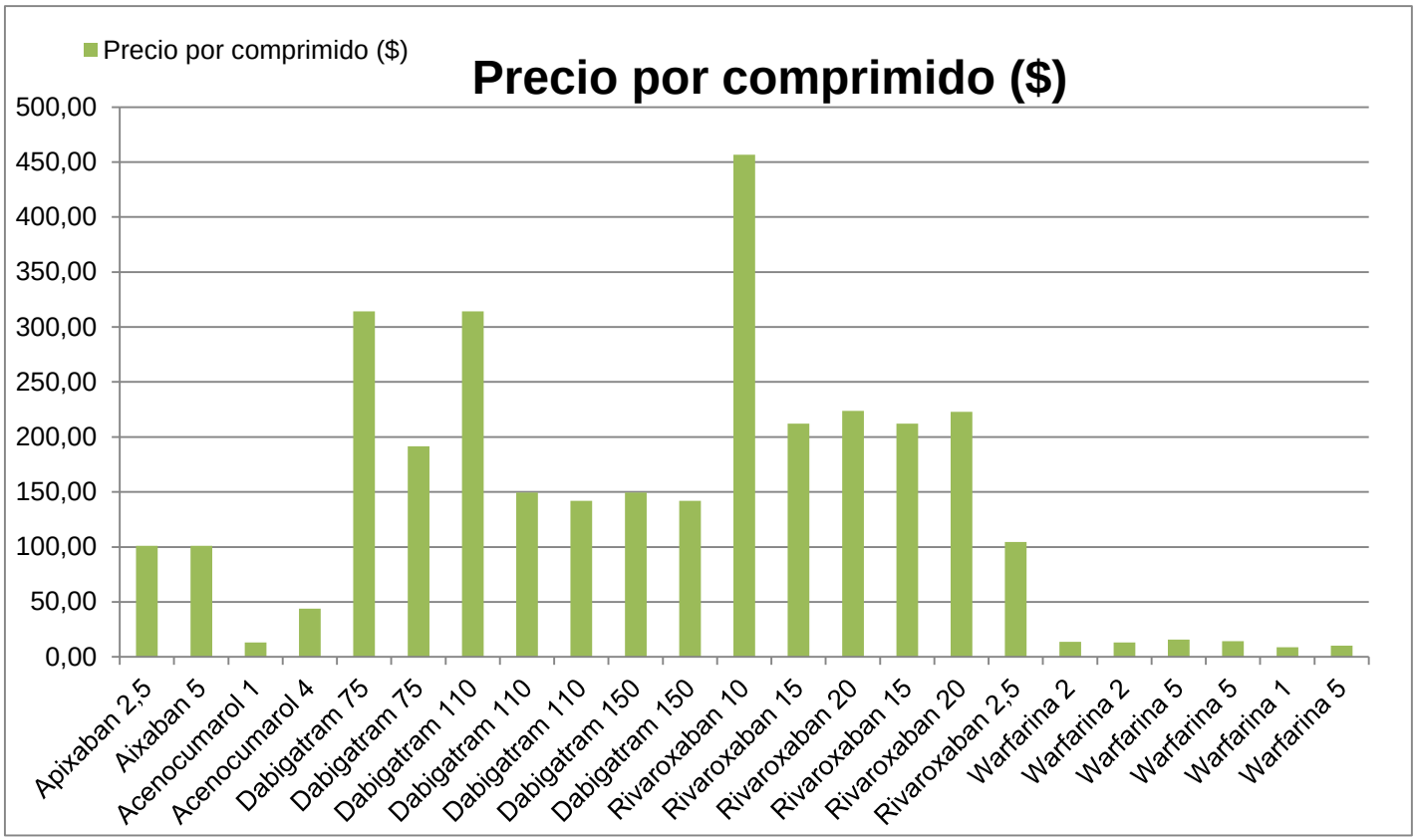


Figura 31. Grafico 8

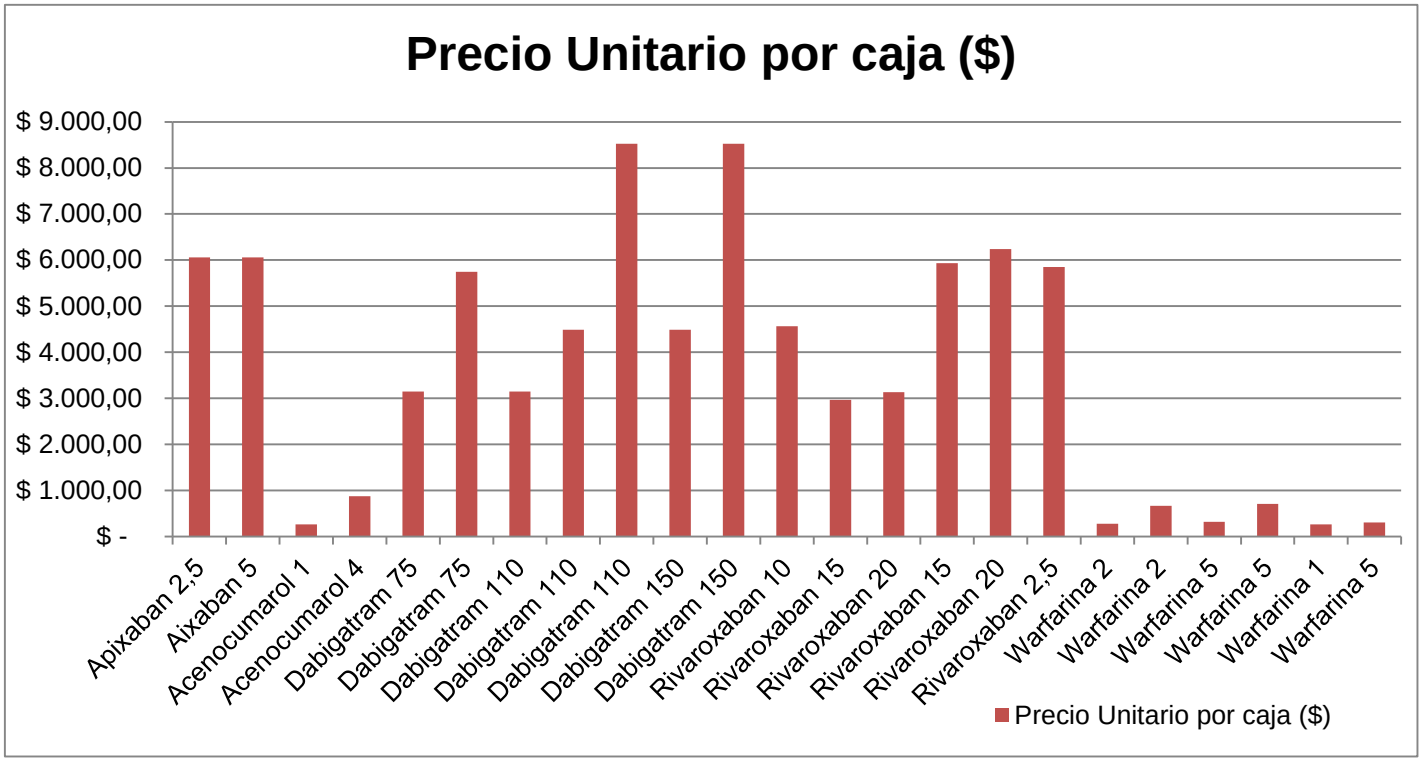


Figura 32. Grafico 9

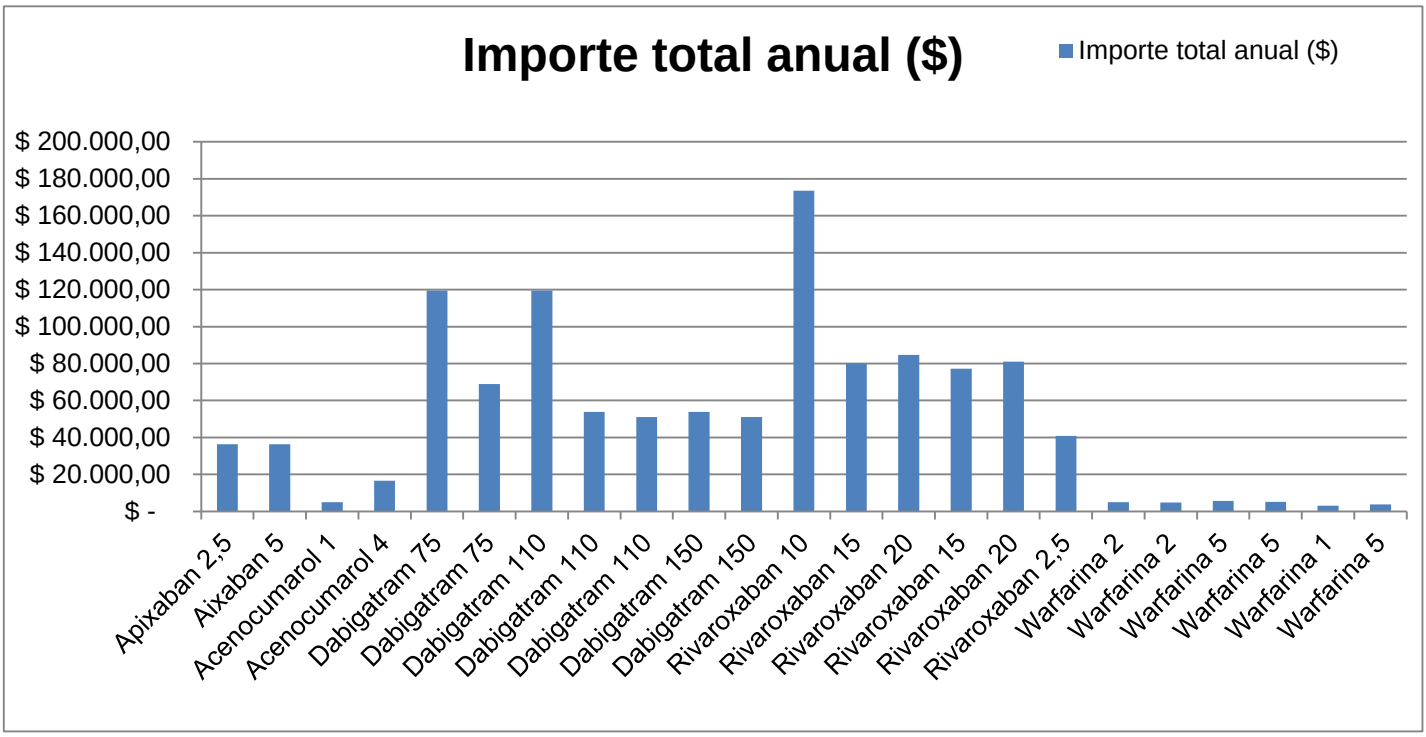


Figura 33. Tabla 20

Droga y Dosis (mg)	Precio por comprimido ($)
Apixaban (2,5)	101,02
Apixaban(5)	101,02
Acenocumarol (1)	13,19
Acenocumarol (4)	43,79
Dabigatram (75)	314,26
Dabigatram (75)	191,42
Dabigatram (110)	314,26
Dabigatram (110)	149,53
Dabigatram (110)	142,05
Dabigatram (150)	149,53
Dabigatram (150)	142,05
Rivaroxaban (10)	456,63
Rivaroxaban (15)	211,99
Rivaroxaban (20)	223,81
Rivaroxaban (15)	211,99

Rivaroxaban (20)	222,79
Rivaroxaban (2,5)	104,40
Warfarina (2)	13,72
Warfarina (2)	13,25
Warfarina (5)	15,75
Warfarina(5)	14,18
Warfarina (1)	8,63
Warfarina (5)	10,20

Figura 34. Tabla 21

Droga y Dosis (mg)	Precio Unitario por caja ($)
Apixaban (2,5)	6.060,99
Apixaban (5)	6.060,99
Acenocumarol (1)	263,81
Acenocumarol (4)	875,86
Dabigatram (75)	3.142,60
Dabigatram (75)	5.742,49
Dabigatram (110)	3.142,60
Dabigatram (110)	4.485,77
Dabigatram (110)	8.523,00
Dabigatram (150)	4.485,77
Dabigatram (150)	8.523,00
Rivaroxaban (10)	4.566,30
Rivaroxaban (15)	2.967,92
Rivaroxaban (20)	3.133,30
Rivaroxaban (15)	5.935,85
Rivaroxaban (20)	6.238,14
Rivaroxaban (2,5)	5.846,44
Warfarina (2)	274,55
Warfarina (2)	662,96
Warfarina (5)	315,10
Warfarina (5)	709,23
Warfarina (1)	258,94
Warfarina (5)	306,03

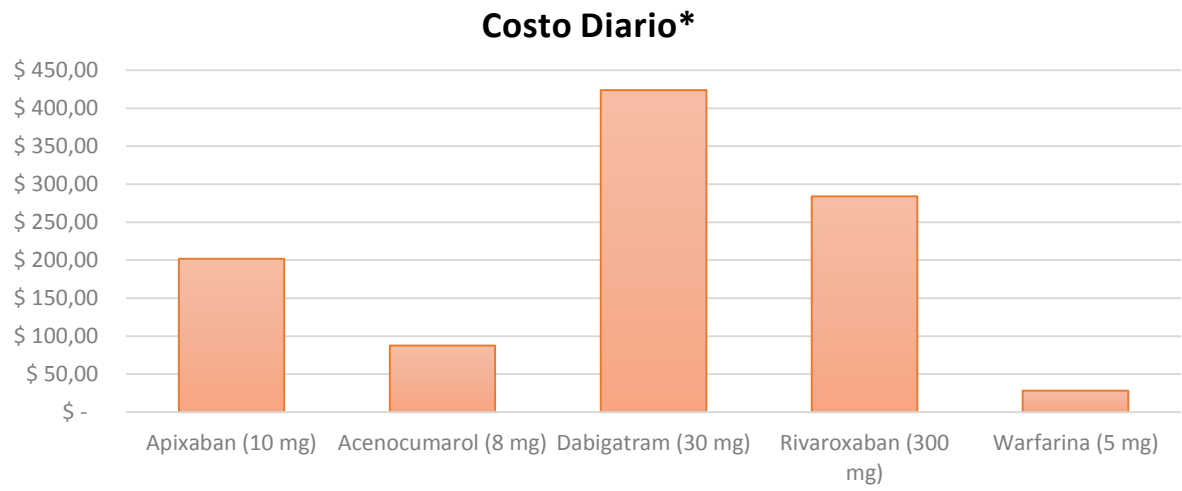
Figura 35. Tabla 22

Droga y Dosis (mg)	Importe total anual ($)
Apixaban (2,5)	36.365,94
Apixaban(5)	36.365,94
Acenocumarol (1)	5.012,39
Acenocumarol (4)	16.641,34
Dabigatram (75)	119.418,80
Dabigatram (75)	68.909,88
Dabigatram (110)	119.418,80
Dabigatram (110)	53.829,24
Dabigatram (110)	51.138,00
Dabigatram (150)	53.829,24
Dabigatram (150)	51.138,00
Rivaroxaban (10)	173.519,40
Rivaroxaban (15)	80.133,84
Rivaroxaban (20)	84.599,10
Rivaroxaban (15)	77.166,05
Rivaroxaban (20)	81.095,82
Rivaroxaban (2,5)	40.925,08
Warfarina (2)	5.010,53
Warfarina (2)	4.839,60
Warfarina (5)	5.750,57
Warfarina (5)	5.177,37
Warfarina (1)	3.148,71
Warfarina (5)	3.721,32

Figura 36. Tabla23

Droga	Dosis Diaria de Referencia	Cantidad de Comprimidos al día	Precio c/ Comprimido ($)	Costo Diario* ($)
Apixaban	10 mg	1	$ 101,02	$ 202,04
Acenocumarol * [1]	8 mg	2	$ 43,79	$ 87,58
Dabigatram * [2]	30 mg	2	$ 211,99	$ 423,98
Rivaroxaban *[3]	300 mg	2	$ 142,05	$ 284,18
Warfarina *[4]	5 mg	2	$ 14,18	$28,36
*** [1] Se toma por parámetro el Apixaban en 2 comprimidos de 2.5 mg dosis c/24 hs como dosis de mantenimiento**				
*** [2] Se toma por parámetro el Acenocumarol en 1 comprimido de 8 mg dosis c/24 hs comode mantenimiento**				
*** [3] Se toma por parámetro el Dabigatram en 2 comprimidos de 15 mg dosis c/24 hs comodosis de mantenimiento**				
*** [4]Se toma por parámetro el Rivaroxaban en 2 comprimidos de 150 mg dosis c/24como hsdosis de mantenimiento**				
*** [5] Se toma por parámetro la Warfarina en 2 comprimidos de 5 mgdosis c/ 24 hs comodosis de mantenimiento**				

Figura 37. Grafico 10



*Se seleccionaron datos de la Figura 31. Tabla 20 para la elaboración de este grafico

ANEXO Nº2: RECOLECCION DE DATOS

Consensos publicados por la Sociedad de Cardiología Argentina

Artículos publicados por la Sociedad de Cardiología Argentina

Artículos de Sociedad de Cardiología Española

Publicaciones de la Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista

Disposición 0862 aprobada por el Ministerio de Salud Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Artículos publicados por Agencia Europea de Medicamentos

ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

New York Heart Association (NYHA)

Artículos publicados en IntraMed

Artículos publicados y aprobados por la FDA (U.S. Food and Drug Administration)

Vademécum

ANEXO Nº3: CARTA

Buenos Aires, 7 de junio del 2019

Al Prof. Dr. Marcelo Adrián Estrin, Especialista en Medicina Critica y Terapia Intensiva, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Farmacología, Docente Adscripto 1ª Cátedra de Farmacología U.B.A (Universidad de Buenos Aires), Médico de Planta de U.T.I (Unidad de Terapia Intensiva) del Hospital Donación Francisco Santojanni y Docente en la Catedra de Farmacología U.A.I,

Me dirijo a Ud. A fin de solicitar la autorización para poder contar con información médica, estadística, algoritmos terapéuticos, sobre el Apixaban y su implementación como tratamiento de la Fibrilación Atrial de origen no Valvular. Ya que requiero dicha información para la elaboración de mi tesina, que es de régimen obligatorio al finalizar el internado rotatorio de mi facultad, en la Universidad Abierta Interamericana.

Sin otro particular y a la espera de una pronta respuesta. Lo saluda atentamente.

Lucía Natalia Goberna.
Buenos Aires, 2019.