



Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Madrid

<https://repositorio.uam.es>

Esta es la **versión de autor** del artículo publicado en:

This is an **author produced version** of a paper published in:

Revista Clinica Española 216.7 (2016): 384-392

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.04.010>

Copyright: © 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

El acceso a la versión del editor puede requerir la suscripción del recurso

Access to the published version may require subscription

Título: Consideraciones clínicas sobre la posología de los anticoagulantes orales de acción directa

J. Sáez-Peñataro, C. Avendaño-Solá y J.R. González-Juanatey

Resumen Los anticoagulantes dicumarínicos han demostrado su eficacia en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Sin embargo, presentan desventajas como la necesidad de ajustar la dosis y la interacción con fármacos y alimentos. Por su parte, los anticoagulantes orales de acción directa se presentan como una alternativa eficaz y segura con un manejo clínico menos complejo. Existe un considerable debate sobre los criterios de selección de las pautas posológicas de los anticoagulantes orales de acción directa. Las diferencias entre ellos y sus pautas de administración han despertado dudas sobre los criterios de selección clínicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos que avalan dicha posología. Esta revisión analiza de forma crítica las evidencias disponibles y su impacto en la selección final del esquema posológico.

PALABRAS CLAVE Inhibidores del factor Xa; Farmacocinética; Farmacodinamia; Esquema de administración; Fibrilación auricular

Clinical considerations on the posology of direct oral anticoagulants

Abstract The efficacy of dicoumarin anticoagulants has been shown in patients with nonvalvular atrial fibrillation. However, they have drawbacks such as the need to adjust the dosage and the interaction with drugs and food. Direct oral anticoagulants are an effective and safe alternative and have a less complicated clinical management. There is considerable debate on the selection criteria for the posology regimens of direct oral anticoagulants. The differences among them and their administration regimens have raised questions about the clinical, pharmacokinetic and pharmacodynamic selection criteria that support the posology. This review critically analyses the available evidence and its impact on the final selection of the dosageregimen.

KEYWORDS Factor Xa inhibitors; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Administration regimen; Atrial fibrillation

Introducción La caracterización del perfil dosis-respuesta y dosis-seguridad de los medicamentos es un elemento esencial en su desarrollo. La evaluación dosis-concentración-repuesta incrementa las posibilidades de obtener una relación beneficio/riesgo favorable. En el caso de los anticoagulantes orales, un esquema de tratamiento óptimo debería mantener una actividad anticoagulante y un perfil de seguridad adecuados en el tiempo, sin oscilaciones ni necesidad de controles analíticos periódicos^{1,2}. La evaluación de la relación dosis-concentración-efecto ha variado dramáticamente en los últimos años, de forma que el enfoque tradicional (fase II del

desarrollo clínico de medicamentos) queda hoy menos delimitado y está frecuentemente acelerado por la necesidad de optimizar el desarrollo clínico en un entorno altamente competitivo. Técnicas como la modelización farmacocinética-farmacodinámica (PK/PD)^{3,4} o la evaluación de dos esquemas posológicos en estudios «pivotal» tienden a reemplazar los estudios tradicionales de búsqueda de dosis. Sin embargo, el ahorro de tiempo y coste lleva aparejado un incremento notable del nivel de incertidumbre. En estas circunstancias, son los estudios de eficacia y seguridad en la población diana los que acaban determinando si la pauta posológica elegida muestra o no un perfil beneficio-riesgo favorable, aunque no por ello puede descartarse que otras pautas alternativas pudiesen haber sido razonables. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), tanto los inhibidores de la trombina (dabigatrán) como los inhibidores del factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxabán) no escapan a esta complejidad y las pautas posológicas aceptadas para cada uno de ellos, diferentes entre sí, reflejan las incertidumbres mencionadas. En esta revisión analizamos las evidencias que fundamentaron la elección final de la pauta posológica, atendiendo a su relevancia para orientar la toma de decisiones clínicas de los prescriptores en la práctica asistencial diaria. Para ello, se abordan los fundamentos generales de la selección de dosis, analizando después la del esquema posológico durante el desarrollo clínico de cada fármaco. Principios farmacocinéticos y farmacodinámicos generales para la selección de la pauta posológica. En la caracterización PK/PD hay que considerar dos factores fundamentales: la concentración alcanzada en plasma y en el órgano o tejido diana (biofase), y la duración del efecto. El curso de las concentraciones plasmáticas está determinado por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación⁵. Desde el plasma el fármaco debe distribuirse a biofase para producir su efecto. Por ello, serán la concentración y la vida media en biofase las que determinen el perfil temporal del efecto, más que la concentración en plasma. Hay múltiples factores (genéticos, fisiológicos y patológicos) que determinan el grado de variabilidad en los procesos farmacocinéticos. Se requiere ajustar las dosis a cada circunstancia individual cuando estos factores de variabilidad implican modificaciones relevantes intra e intersujeto en las concentraciones plasmáticas y en biofase y tales modificaciones tienen repercusión clínica. En el caso de los ACOD, dado que la diana son factores plasmáticos de la coagulación, las concentraciones plasmáticas constituyen una medida directa de las concentraciones en biofase. Sin embargo, el perfil temporal del efecto no solo depende de los factores farmacocinéticos, sino también del mecanismo de acción, puesto que en función de este, la duración del efecto podrá trascender a la presencia del fármaco. Un ejemplo lo encontramos precisamente con los fármacos antivitaminas K, cuyo efecto anticoagulante se mantiene durante el tiempo necesario para que, una vez desaparecido el antagonismo sobre la vitamina K, se sintetizen cantidades suficientes de nuevos factores de coagulación activos. Además del mecanismo de acción, existen otros factores farmacodinámicos como la potencia, la actividad intrínseca, la tolerancia farmacológica o los polimorfismos genéticos⁵, que pueden afectar la magnitud y duración del efecto independientemente de las concentraciones en plasma y la semivida de eliminación. Es también importante considerar la interrelación de los

factores farmacocinéticos y farmacodinámicos. En estudios de ACOD en voluntarios un modelo de Emax sigmoideo (la representación gráfica de la relación concentración-efecto muestra una curva sigmoidea), mientras que otros parámetros como el tiempo de trombina, el tiempo de ecarina o el tiempo de protrombina(TP) se ajustaron con mayor precisión a un modelo de Emaxlineal. Aunque la tendencia fue similar, se observaron diferencias en los valores promedio según el fármaco, la dosis y el estudio 11-20. Por tanto, las variaciones en el efecto no siempre son linealmente proporcionales a la concentración plasmática, y esta relación puede ser diferente según el parámetro farmacodinámico y el fármaco considerados. Finalmente, el efecto farmacológico observado para cada una de las concentraciones plasmáticas no tiene por qué tener una traducción directa en la predicción del efecto clínico, dependiente *per se* de múltiples factores farmacocinéticos y farmacodinámicos, y variable para cada fármaco, debiendo ser finalmente confirmado con datos clínicos reales.

Selección de dosis y pauta posológica de los anticoagulantes orales de acción directa

En la selección de la pauta posológica se han tenido en cuenta datos cinéticos, dinámicos y clínicos, de eficacia y seguridad. En algunos casos, como con rivaroxaban, la decisión sobre la pauta posológica para la fibrilación auricular no valvular (FANV) se ha extrapolado de los datos de profilaxis en trombosis venosa profunda (TVP)²¹⁻²³, y en otros se realizó una búsqueda de dosis específica para cada indicación o incluso, como con dabigatrán, se ha ensayado más de una dosis en el estudio «*pivotal*» en FANV⁶.

Dabigatrán

Dabigatrán inhibe de forma selectiva y reversible, con una afinidad elevada, la trombina. Tras la administración de una dosis única en ensayos clínicos de fase I en voluntarios sanos, la concentración máxima (C_{máx}) en plasma se observó entre 0,5 y 2 h²⁴, con una semivida de eliminación de 7-9 h. Aunque el efecto máximo era concordante con la C_{máx}, mostrando una relación PK/PD estrecha y un curso evolutivo paralelo^{11,12}, se observó que la actividad anticoagulante persistía aun en la fase de eliminación transcurridas 12 h desde su administración^{7,25}(tabla 1). En el ensayo clínico BISTRO-I se evaluaron dosis de 12,5, 25, 50, 100, 150, 200, 300 mg dos veces al día y 150 y 300 mg en una sola toma diaria, durante 6 a 10 días en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera, para la profilaxis de TVP²⁶. Aunque la potencia del estudio no era suficiente para demostrar diferencias entre dosis, se observaron mejores resultados (no significativos) en las estimaciones puntuales de eficacia y seguridad con la administración fraccionada. En un análisis PK/PD *post-hoc* de este mismo estudio se observó un curso temporal cinético y dinámico paralelo en las primeras horas. Sin embargo, el efecto farmacológico persistió más allá del aclaramiento plasmático total. En voluntarios sanos se observó un paralelismo aceptable entre la curva de concentraciones plasmáticas y parámetros farmacodinámicos, como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de trombina o el tiempo de ecarina. No obstante, a pesar de este paralelismo, las curvas concentración-tiempo y efecto-tiempo no fueron superponibles, y en estos casos se observó que el efecto

anticoagulante todavía persistía en la fase terminal de la curva de eliminación⁶⁻⁹. Es importante destacar que la relación concentración-efecto no siempre es lineal y directa, ni igual para todos los parámetros farmacodinámicos¹⁰. En los estudios con voluntarios sanos, por ejemplo, el análisis del TTPa mostró un comportamiento farmacodinámico compatible con el de dabigatrán, con un tiempo hasta la reducción del efecto al 50% de 1,6 días para el TTPa, y de 2,9 días para el tiempo de ecarina²⁷. Aunque esta tendencia ya se había constatado en los estudios preliminares en voluntarios sanos (tabla 1), los datos mostraron prolongaciones en el tiempo muy superiores, sobre todo en las primeras horas posteriores a la cirugía, con una lenta disminución posterior. Los autores concluyeron que algunos factores de confusión, como las transfusiones perioperatorias, pudieron haber contribuido a estos resultados (tabla 1). En base a esta evidencia, en el estudio BISTRO-II se evaluó la dosis total de 300 mg administrada una vez al día en comparación con la misma dosis fraccionada, en la prevención de TVP tras reemplazo total de cadera o rodilla²⁸. La dosis de 300 mg administrada una vez al día presentó mayores fluctuaciones entre la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas con respecto a la dosis fraccionada en cuanto a eficacia y seguridad. En un subanálisis de regresión logística posterior, en el que se integraron los resultados farmacocinéticos y farmacodinámicos con los datos de eficacia y seguridad, se sugirió que $C_{máx}$ podía ser un predictor razonable de los resultados clínicos en el intervalo de dosis entre 100 y 300 mg, más que las fluctuaciones entre $C_{máx}$ y $C_{mín}$ *per se*²⁸. A pesar de ello, se seleccionó la pauta de dosis única diaria para esta indicación. En los ensayos clínicos de fases II y III en pacientes con FANV solo se evaluó el esquema de dosis fraccionado^{29,30}, ya que, al contrario que en la profilaxis tras la cirugía, el objetivo en la FANV no sería tanto el inicio de acción rápido en las primeras horas, como el mantenimiento del efecto anticoagulante a lo largo del tratamiento, preservando un perfil de seguridad y eficacia adecuados en el tiempo. Asumiendo que $C_{máx}$ se había relacionado con el riesgo de hemorragia, se consideró que el fraccionamiento de la dosis proporcionaría el mejor perfil de eficacia y seguridad, con disminución de la incidencia de eventos hemorrágicos asociada a la disminución del pico de $C_{máx}$, manteniendo la eficacia anticoagulante en niveles clínicamente significativos a largo plazo. Las dosis evaluadas en el ensayo clínico de fase III RE-LY fueron 110 y 150 mg, dos veces al día^{13,31}, comparadas con warfarina.

Rivaroxaban

Rivaroxaban es un inhibidor selectivo y reversible del FXa. Su semivida de eliminación se ha estimado entre 5-9 h en jóvenes y 11-13 h en personas de edad avanzada³². Los estudios en voluntarios sanos mostraron resultados de relación PK/PD similares a los obtenidos con dabigatrán, indicando una correlación estrecha entre el curso de las concentraciones plasmáticas y la inhibición del TTPa y TP, aunque la actividad anticoagulante persistió más allá de 12 h tras la administración de dosis superiores a 5 mg^{25,26,33} (tabla 1). Los ensayos clínicos de fase II ODIXa-DVT y EINSTEIN DVT^{21,22} evaluaron la eficacia y seguridad de rivaroxaban, en un rango de dosis de 20 a 40 mg, administrado una o dos veces al día, comparado con el

tratamiento estándar (administración inicial de heparinas de bajo peso molecular seguido de tratamiento de mantenimiento con antagonistas de la vitamina K) en pacientes con TVP. En el estudio ODIXa-DVT se observó una menor persistencia del trombo a los 21 días de tratamiento con la dosis fraccionada. Sin embargo, la recurrencia de eventos tromboembólicos a los 84 días de seguimiento fue similar en ambos esquemas de dosis. Por ello, el estudio no permitió extraer conclusiones definitivas acerca del mejor régimen posológico. En el estudio EINSTEIN-DVT no se encontraron diferencias significativas entre ambos esquemas de dosis. Los autores sugirieron que, según los resultados del estudio ODIXa-DVT previo, y considerando que la administración fraccionada incrementaba los niveles de concentración mínimos a lo largo del día, el esquema de tratamiento debería incluir un periodo inicial de administración fraccionada durante tres semanas, en la fase aguda de la TVP, seguida de una única dosis diaria de mantenimiento. Un estudio de farmacocinética poblacional posterior, realizado con los datos obtenidos en estos dos estudios, mostró que la administración única diaria incrementaba el 20% los niveles de $C_{máx}$ y disminuía el 60% de la $C_{mín}$ ²³. Si bien el rango de percentiles 5-95 se solapaban para estos dos parámetros, se observó una clara tendencia a la disminución de $C_{mín}$ con la administración única, corroborando los hallazgos del estudio ODIXa-DVT. Los datos sugirieron que $C_{mín}$ era un predictor de seguridad en términos de eventos hemorrágicos. En la indicación de FANV no se realizaron estudios formales de búsqueda de dosis, pero dada la prolongada duración del efecto sobre el TTPa y TP y la asociación de un $C_{mín}$ con un menor riesgo de sangrado, se optó por un régimen de 20 mg/d en dosis única para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, dosis evaluada posteriormente en el ensayo clínico de fase III ROCKET AF³⁴.

Apixaban

Apixaban es otro inhibidor selectivo y reversible del FXa, con un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar a rivaroxaban^{9,35} y una semivida de 12 h³⁶. En voluntarios sanos se observó que la actividad anticoagulante persistía significativamente a las 12 h tras la administración de una dosis $>2,5$ mg³⁷ (tabla 1). Durante su desarrollo en fase II se evaluaron tres dosis: 5, 10 y 20 mg administradas una o dos veces al día, en la indicación de profilaxis en cirugía ortopédica. El estudio no estaba diseñado para detectar diferencias significativas en los dos esquemas de tratamiento. Sin embargo, para cada dosis se observó una tendencia hacia la disminución de la incidencia de trombosis en el grupo de dosis fraccionada frente al grupo de dosis única³⁸. La decisión final del esquema de dosis se realizó en base a la modelización de exposición-respuesta clínica, junto con datos clínicos previos¹⁵. En este estudio, el índice de utilidad terapéutica, que integra las predicciones de eficacia y seguridad en función de la exposición sistémica o área bajo la curva en estado estacionario para cada esquema de dosis, mostró que la dosis fraccionada tenía un perfil más favorable. Partiendo de estos datos previos, se seleccionó la dosis fraccionada para los estudios confirmatorios AVERROES y ARISTOTLE en la indicación de FANV¹⁶⁻¹⁸.

Edoxabán

Edoxabán es un inhibidor reversible del FXa. La actividad anticoagulante, medida a través del TTPa y el TP en los estudios en voluntarios sanos, mostraba una relación directa y proporcional con la evolución de las curvas de concentración plasmática, con persistencia de la actividad anticoagulante más allá de las 24 h postadministración^{19,20,39-42}(tabla 1). Su desarrollo posterior mostró resultados novedosos en cuanto a la justificación farmacocinética de la frecuencia de administración de la dosis. Un ensayo clínico de fase II que evaluaba la seguridad de dosis de 30 y 60 mg, administradas una y dos veces al día en pacientes con FANV mostró que la incidencia de sangrados fue significativamente superior con la administración fraccionada^{43,44}. En este estudio y en uno PK/PD relacionado⁴⁵, la mayor incidencia de eventos hemorrágicos en los grupos de dosis fraccionada se correlacionaba de forma más precisa con la $C_{mín}$, resultado que también sugerían los estudios clínicos con rivaroxaban. Considerando además que los estudios de fase I iniciales habían mostrado que la actividad anticoagulante de edoxabán persiste más allá de su tiempo medio de eliminación, se seleccionó la administración única diaria para el ensayo clínico de fase III ENGAGE AF-TIMI 48^{46,47}. Por tanto, la selección de la pauta para FANV presentó una evolución diferencial para cada fármaco. También hay que tener en cuenta que los ensayos clínicos de fase III pre-sentaron diferencias importantes en cuanto a la población incluida, el diseño y la medición de eventos clínicos y parámetros farmacodinámicos.

Características diferenciales de los ensayos clínicos confirmatorios Riesgo de eventos hemorrágicos y trombóticos

Los estudios presentaron diferencias en cuanto al riesgo basal de eventos trombóticos, definido por la puntuación CHADS₂. Por ejemplo, en el estudio ROCKET-AF la puntuación CHADS₂ media fue de 3,5, mientras que en el resto de estudios estaba comprendida entre 2,1 y 2,8 (tabla 3).

Definición de variables de seguridad

Mientras en todos los estudios se consideró hemorragia mayor un descenso en la hemoglobina ≥ 2 g/dl, en ARISTO-TLE este descenso solo se tuvo en cuenta cuando persistía durante 24 h^{16,18}. De forma similar, solo se consideraron las transfusiones de concentrados de hematíes (no de sangre completa). Este criterio de valoración de seguridad menos restrictivo podría haber determinado la detección de un número diferente de eventos hemorrágicos en ARISTOTLE^{16,18}.

Diferencias en el diseño

Los estudios de fase III presentaron diferencias notables en su diseño. En primer lugar, los estudios ROCKET-AF³⁴, ARISTOTLE^{16, 18} y ENGAGE TIMI-AF 48^{46,47} permitieron el ajuste de dosis de acuerdo con la función renal basal. Sin embargo, en el estudio RE-LY^{13,31} no se permitió el ajuste de dosis (tabla 2), a pesar de que dabigatrán se elimina por vía renal en un 80%. En segundo lugar, el estudio RE-LY^{13,31} fue abierto, mientras que el resto de estudios emplearon un diseño enmascarado. Finalmente, el rango de dosis para el brazo experimental fue muy diferente. Mientras que en los estudios RE-

LY13,31y ENGAGE TIMI-AF 4846,47se evaluaron dos dosis, en los estudios ROCKET 34, ARISTOTLE 16,18 y AVERROES 17se evaluaron pautas posológicas únicas del fármaco experimental. El brazo control también fue notablemente diferente entre estudios, como evidencian los distintos valores del tiempo dentro del rango terapéutico(tabla 2).

Diferencias en la medición de parámetros farmacodinámicos

Los ensayos clínicos presentaron una gran heterogeneidad en cuanto a la medición de parámetros farmacodinámicos (tabla 2), limitando la comparabilidad de las conclusiones farmacodinámicas y su correlación con los datos clínicos entre fármacos, teniendo en cuenta además la diferente sensibilidad de los test farmacodinámicos empleados para medir la actividad anticoagulante. En conclusión, los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos de fase II mostraron que la actividad anticoagulante se mantiene en niveles significativos incluso durante la fase de eliminación, independientemente del esquema de administración. A pesar de las conclusiones derivadas de la caracterización PK/PD, el desarrollo clínico de fases II y III y por tanto las conclusiones de eficacia y seguridad fueron diferentes para cada fármaco. La selección final de dosis se basó, en definitiva, en el análisis ajustado a cada fármaco e indicación evaluada, según el contexto clínico, y no tanto en las predicciones PK/PD iniciales (tabla 2). Los ensayos clínicos confirmatorios, aún compartiendo rasgos comunes, presentaron diferencias marcadas que dificultan en gran medida la realización de comparaciones indirecta entre ACOD. La determinación del beneficio relativo de los diferentes esquemas de dosificación de los ACOD resulta compleja. Por una parte, la administración única diaria permitiría mejorar la adherencia terapéutica (aunque todavía no hay datos en la práctica clínica que lo avalen, algunas publicaciones en pacientes con FANV lo sugieren⁴⁸). Por otra parte, el esquema de dosis fraccionado contribuye a disminuir las fluctuaciones en la concentración plasmática de fármaco. Considerando que la biofase se encuentra en plasma, y que el perfil temporal de las concentraciones en plasma se encontraría asociado, en principio, al perfil temporal de su acción farmacológica, la consecución de niveles estables contribuiría teóricamente al mantenimiento del efecto anticoagulante a largo plazo aun a costa de un potencial incremento en el riesgo de sangrado asociado a una $C_{mín}$ superior. Sin embargo, este hecho no siempre se cumple para todos los fármacos, y con los ACOD los datos de los estudios en voluntarios sanos indican que, a pesar de que la vida media es corta (entre 7 y 14 h), la actividad anticoagulante se mantiene de forma significativa más allá de las 12-24 h(tabla 1). Por tanto, no puede utilizarse un argumento farmacocinético como único fundamento para la selección de la pauta posológica. Notoriamente, en el marco de la terapia anticoagulante no existe ningún parámetro farmacodinámico que pueda considerarse un predictor plenamente válido de la eficacia y seguridad clínicas. Por ello, la decisión final sobre la pauta posológica escogida debe ser contrastada durante el desarrollo clínico, adaptando las predicciones iniciales a los datos obtenidos con cada fármaco. En el caso de los ACOD, a pesar de presentar un perfil PK/PD similar (con ciertas diferencias en las estimaciones puntuales), las conclusiones sobre el beneficio/riesgo han de limitarse a la evaluación de los datos reales de eficacia y seguridad, y no tanto a los resultados de

PK/PD. Por ejemplo, a pesar de que tanto dabigatrán como rivaroxaban mantienen cierta actividad anticoagulante a las 12 h tras la administración de la dosis, los resultados de los estudios de fase II en pacientes con TVP fueron variables para cada fármaco y pauta de administración, y el esquema final de dosis para FANV no siempre fue coincidente con el esquema que demostró mejores resultados en los estudios de fase II (tabla 2). Además de las diferencias entre los estudios, cabe también considerar la hipótesis alternativa; es decir, que existan diferencias sutiles entre los ACOD, puestas de manifiesto durante el desarrollo clínico. Este hecho podría justificar, por ejemplo, que $C_{máx}$ se haya considerado un buen predictor de eficacia y seguridad para dabigatrán, mientras que $C_{mín}$ se ajuste mejor en el modelo de rivaroxaban y edoxabán. Atendiendo a estas diferencias algunos autores han intentado analizar el beneficio global de cada pauta posológica realizando comparaciones indirectas entre estudios. En un estudio reciente⁴⁹ se compararon diferentes esquemas de dosis mediante un metaanálisis de comparaciones indirectas y efectos fijos, incluyendo ensayos clínicos realizados con dabigatrán, rivaroxaban, apixaban y edoxabán frente a warfarina en la indicación de FANV. Se analizaron los resultados individuales para cada estudio, calculando el índice de heterogeneidad, y empleando estimaciones conjuntas de varios estudios cuando el índice era inferior al 25%. En el análisis principal se compararon los resultados individuales y conjuntos de cada fármaco frente a warfarina, para los principales resultados de eficacia y seguridad: ictus, mortalidad por todas las causas, hemorragia intracraneal y otros eventos hemorrágicos mayores. Los autores concluyeron que la administración fraccionada posee un balance riesgo-beneficio más favorable, con disminución de eventos trombóticos (ictus) y hemorrágicos (hemorragias intracraneales), frente a la administración única diaria. Sin embargo, en nuestra opinión, a pesar de que el método estadístico para el control de la heterogeneidad y el análisis de los resultados fue adecuado, las conclusiones adolecen de respaldo, debido a la escasa comparabilidad de los estudios analizados al incluir diferentes fármacos, dosis y grupos poblacionales que imposibilitan la extrapolación de sus resultados. Como ya se ha expuesto, el desarrollo clínico en las fases II y III fue diferente para cada fármaco: una argumentación diferente en la selección de dosis, un diseño y unas poblaciones de pacientes marcadamente distintas en los ensayos clínicos confirmatorios, lo que dificulta extraordinariamente obtener unas conclusiones generalizables al conjunto de fármacos. Sobre las limitaciones inherentes a los metaanálisis y las revisiones sistemáticas, los metaanálisis de comparaciones indirectas, como es el caso del trabajo comentado, son aun más susceptibles de incurrir en esta limitación. Las comparaciones indirectas basadas en estudios individuales con un comparador común pueden conllevar importantes sesgos de selección que cuestionen seriamente la validez de los resultados obtenidos y, en la opinión de algunos autores, deben evitarse o usarse con precaución^{50,51}. De hecho, en el caso que discutimos, el metaanálisis de comparaciones indirectas es todavía menos consistente porque el comparador, la warfarina, tampoco es homogéneo entre estudios (tabla 2). Además, no solo el diseño de los ensayos clínicos, sino también el enfoque de los modelos PK/PD, los parámetros farmacodinámicos medidos y su sensibilidad muestra gran heterogeneidad, imposibilitando en definitiva realizar una

comparación consistente entre pauta posológica, actividad y efecto anticoagulante y eventos clínicos de eficacia y seguridad entre estudios. Por tanto, las comparaciones indirectas no son una estrategia fiable para obtener conclusiones sólidas acerca del beneficio global de cada pauta posológica y salvar las diferencias de cada fármaco individual. Estas diferencias deberían abordarse en ensayos clínicos comparativos directos entre cada uno de los fármacos. En conclusión, el beneficio clínico global de cada ACOD y de cada pauta posológica para FANV y, en general, para cada indicación, debe considerarse de forma individual. En ausencia de estudios comparativos, las comparaciones indirectas no constituyen una fuente fiable de evidencia acerca del beneficio global y su aplicabilidad en la práctica clínica. Aun contando con sus limitaciones propias, es esperable que en un futuro los sucesivos estudios observacionales en condiciones de práctica clínica habitual permitan delinear el valor real de cada fármaco y facilitar la toma de decisiones.

Bibliografía

1. Linkins LA, Weitz JI. New anticoagulant therapy. *Annu Rev Med.* 2005;56:63-77.
2. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia [Inter-net]; 2012.
De Escolar Albadalejo G, García Frade J, LópezFernández MF, Roldán Schilling V. Guía sobre los nuevos anti-coagulantes orales. [consultado 19 Dic 2015]. Disponible en: [http://www.sehh.es/documentos/varios/Actualizacion GuiaNuevos Anticoag Orales 05112012.pdf](http://www.sehh.es/documentos/varios/Actualizacion_GuiaNuevos_Anticoag_Orales_05112012.pdf)
3. Agoram BM, Martin SW, van der Graaf PH. The role of mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modelling in translational research of biologics. *Drug Discov Today.* 2007;12:1018-24.
4. Perez-Urizar J, Granados-Soto V, Flores-Murrieta FJ, Castañeda-Hernández G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling why? *Arch Med Res.* 2000;31:539-45.
5. Armijo JA. Farmacocinética: absorción, distribución y eliminación de los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana.* 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 51-79.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
7. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatranetexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in References healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:292-303.
8. Kubitz D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlendorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct Factor Xa inhibitor-after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:873-80.

9. Yamahira N, Frost C, Fukase H, Yu Z, Wang J, Pursley J, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple doses of apixaban in healthy Japanese male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52:564-73.
10. Holford NH, Sheiner LB. Understanding the dose effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin. Pharmacokinet*. 1981;6:429-53.
11. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin. Pharmacokinet*. 2009;48:1-22.
12. Wienen W, Stassen JM, Priepe H, Ries UJ, Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatranetexilate. *Thromb Haemost*. 2007;98:155-62.
13. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669-76.
14. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2005;3:514-21.
15. Leil TA, Feng Y, Zhang L, Paccaly A, Mohan P, Pfister M. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:375-82.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
18. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159:331-9.
19. Furugohri T, Isobe K, Honda Y, Kamisato-Matsumoto C, Sugiyama N, Nagahara T, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1542-9.
20. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:743-53.
21. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban

(BAY 59-7939):the ODIXa-DVT (oral direct Factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis) study.Circulation. 2007;116:180-7.

22. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis. The EINSTEIN-DVT Dose-Ranging Study. Blood. 2008;112:2242-7.

23. Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. Clin Pharmacokinet. 2011;50:675-86.

24. European Medicines Agency [Internet]; 2015. Pradaxa®: EPAR-Product Information.). [consultado 10 Dic 2015]. Disponible en:[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)

25. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008;47:285-95.26. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. J Thromb Haemost. 2004;2:1573-80.

27. Liesenfeld KH, Schäfer HG, Trocóniz IF, Tillmann C, Eriksson BI, Stangier J. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: a population model analysis. Br J Clin Pharmacol.2006;62:527-37.

28. Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR, Hettiarachchi R, Rosenthaler N, Bravo ML, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. J Thromb Haemost. 2005;3:103-11.

29. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study). Am J Cardiol.2007;100:1419-26.

30. Ellis CR, Kaiser DW. The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients. Vasc Health Risk Manag. 2013;9:341-52.

31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med.2010;363:1875-6.

32. European Medicines Agency. [Internet];2015. Xarelto®: EPAR-Product Information.). [consultado 10 Dic 2015]. Disponible en:[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)

33. Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *ClinPharmacokinet*. 2014;53:1-16.
34. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEngl J Med*. 2011;365:883-91.
35. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31:478-92.
36. European Medicines Agency. [Internet]; 2015. Eliquis®: EPAR-Product Information. [consultado 10 Dic 2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)
37. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:476-87.
38. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2368-75.
39. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharm Drug Dev*. 2013;2:358-66.
40. Wolzt M, Samama MM, Kapiotis S, Ogata K, Mendell J, Kunitada S. Effect of edoxaban on markers of coagulation in venous and shed blood compared with fondaparinux. *Thromb Haemost*. 2011;105:1080-90.
41. Chung N, Jeon HK, Lien LM, Lai WT, Tse HF, Chung WS. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2011;105:535-44.
42. Zahir H, Matsushima N, Halim AB, He L, Zhang G, Lee F. Edoxa-ban administration following enoxaparin: a pharmacodynamic, pharmacokinetic, and tolerability assessment in human subjects. *Thromb Haemost*. 2012;108:166-75.
43. Ahrens I, Bode C. Oral anticoagulation with edoxaban. Focus on current phase III clinical development. *Hamostaseologie*. 2012;32:212-5.
44. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2010;104:633-41.
45. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2012;107:925-36.

46. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel Factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the effective anticoagulation with Factor Xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J*. 2010;160:635-41.
47. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
48. Laliberte F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among non-valvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29:675-90.
49. Clemens A, Noack H, Brueckmann M, Lip GY. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: a fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. *PloS One*. 2014;9:e99276, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0099276>.
50. Marrugat J, Vila J, Elosua R. ¿Es apropiada la comparación de resultados de ensayos clínicos con un fármaco en común. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:151-3. 51. Marrugat J, Vila J, Elosua R. Evaluación del efecto de los tratamientos utilizando comparaciones indirectas. Respuesta. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:156-7.