

COMENTARIO EDITORIAL

Efectos hepatotóxicos de los nuevos anticoagulantes orales: falsa alarma o realidad

Andres Enriquez MD

En la última década, los nuevos anticoagulantes orales (non-vitamin K oral anticoagulants o NOACs) han reemplazado en gran medida a los antagonistas de la vitamina K para la prevención de accidente vascular cerebral (AVC) en la fibrilación auricular (FA) y para la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso. Actualmente son 4 los agentes aprobados por la U.S. Food and Drug Administration y por la Agencia Europea de Medicamentos para estas indicaciones: dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), rivaroxaban (Xarelto, Bayer HealthCare AG), apixaban (Eliquis, Pfizer and Bristol-Myers Squibb) y edoxaban (Savaysa, Daiichi Sankyo). El dabigatran es un inhibidor competitivo directo de la trombina, mientras el rivaroxaban, apixaban y edoxaban inhiben el factor Xa y la actividad protrombinasa, evitando así la conversión de protrombina en trombina. En FA no valvular, los NOACs se asocian a un riesgo menor o comparable de AVC, embolismo sistémico, sangramiento mayor y muerte, respecto a warfarina (1-4). En comparación con los antagonistas de la vitamina K, los NOACs tienen un efecto terapéutico más predecible, no requieren monitoreo de rutina del efecto anticoagulante, tienen menos interacciones potenciales con otros fármacos y no requieren restricción de alimentos que contienen vitamina K.

Debido a su mecanismo de acción, las complicaciones hemorrágicas son por lejos el efecto adverso más común de los NOACs, con una tasa anual de sangramiento mayor que oscila entre 2 y 3% en los estudios clínicos randomizados (1-4). Sin embargo los estudios clínicos a menudo son incapaces de detectar reacciones idiosincráticas a drogas, las cuales son eventos de baja frecuencia y no predecibles por las propiedades farmacológicas de la droga. Estas reacciones habitualmente son detectadas una vez que el fármaco se encuentra ya en el mercado y el monitoreo post-marketing cobra especial importancia

para validar el perfil de seguridad de nuevas drogas. Es conocido que los pacientes de la "vida real" son más añosos, con más comorbilidades y polifarmacia que en estudios randomizados, los cuales además excluyen pacientes con disfunciones orgánicas significativas.

Uno de los posibles efectos adversos que ha despertado especial alarma en años recientes es el riesgo de daño hepático inducido por drogas, el cual abarca un amplio espectro de manifestaciones que van desde la elevación asintomática de las enzimas hepáticas hasta la falla hepática fulminante que requiere trasplante hepático. Ximelagatran, el primer inhibidor oral directo de la trombina, fue retirado del mercado el 2004, luego que estudios demostraran el riesgo de hepatotoxicidad asociado al uso de ximelagatran > 35 días (5). Durante los estudios fase III con los diferentes NOACs actualmente disponibles, la tasa de elevación de enzimas hepáticas fluctuó entre 0.1 y 1.0%, aunque no fue significativamente superior en comparación al grupo control (habitualmente warfarina o enoxaparina) (6). Con posterioridad a su ingreso al mercado, casos de hepatotoxicidad asociada a cada uno de los diferentes NOACs han sido descritos en reportes de casos y análisis de farmacovigilancia (7,8). El primer estudio observacional destinado a aclarar esta interrogante fue realizado por Alonso et al., quien analizó una cohorte de más de 100.000 nuevos usuarios de anticoagulantes por FA no valvular (9). Durante un seguimiento medio de 12 meses, 960 hospitalizaciones por daño hepático fueron reportadas (7.3 eventos por 1000 personas-año) y el riesgo fue, de hecho, menor en usuarios de NOACs que en pacientes tratados con warfarina (HR para dabigatran de 0.57 [0.46-0.71], para apixaban de 0.70 [0.50-0.97] y para rivaroxaban de 0.88 [0.75-1.03]).

En este número de *JACC en Español*, Douros et al. reportan los resultados de un estudio observacional realizado a partir de tres bases de datos de salud pertene-

cientes a la provincia canadiense de Quebec (10). En este estudio de cohorte retrospectivo se incluyeron todos los pacientes ≥ 40 años con un nuevo diagnóstico de FA no valvular y se analizaron las tasas de daño hepático severo, definido como aquel con resultado de hospitalización o muerte. El periodo de estudio abarcó desde enero de 2011 (fecha de introducción del primer NOAC, dabigatran) hasta diciembre de 2014, incluyendo 51.887 pacientes y 68.739 personas-año de seguimiento. Durante el seguimiento, 585 pacientes experimentaron el parámetro de valoración primario y el uso de NOACs no se asoció a un riesgo aumentado de daño hepático severo en comparación con los antagonistas de la vitamina K, tanto en pacientes con o sin enfermedad hepática preexistente (HR de 0.99 [0.68-1.45] y 0.68 [0.33-1.37], respectivamente).

La principal limitación del estudio radica en la falta de randomización propia de un diseño de cohorte retrospectivo. Los pacientes en el grupo tratado con NOACs eran más jóvenes y tenían menor prevalencia de factores de riesgo de daño hepático, tales como dislipidemia, diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca congestiva, además de menor uso de acetaminofeno en el año previo al ingreso. Para minimizar el resultante sesgo de canalización, los autores realizaron ajuste por dichas variables de confusión y una serie de análisis de sensibilidad fueron ejecutados, los cuales fueron consistentes con los resultados del análisis primario. En segundo lugar, solo un 7% de los individuos incluidos tenía enfermedad hepática preexistente. La etiología y severidad del daño hepático (categoría Child-Pugh) no es reportada, por lo

que los resultados en este grupo deben ser interpretados con precaución. En tercer lugar, la determinación de los parámetros de valoración se hizo en base a los códigos de la International Classification of Diseases (ICD-10), sin incluir mediciones de laboratorio, excluyendo así del análisis elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas.

Hasta la fecha, las conclusiones de análisis post-marketing a gran escala han sido consistentes respecto a la eficacia y seguridad de los NOACs en la "vida real", en línea con los resultados de los estudios randomizados. El presente estudio es valioso y tranquilizador en cuanto reafirma la seguridad hepática de los diferentes NOACs y tiene a disipar la alarma creada por reportes preliminares de hepatotoxicidad. Dicho esto y considerando la alta prevalencia de FA (1-2% de la población) y el hecho de que la gran mayoría de los pacientes son candidatos a terapia anticoagulante oral, más estudios de la "vida real" son bienvenidos y necesarios para replicar estos resultados. La evidencia es aún limitada en determinados grupos étnicos (no caucásicos), en pacientes con insuficiencia cardiaca y en otros contextos clínicos (tromboembolismo venoso). Es esperable que análisis de cohortes más grandes y más diversas vengan en el futuro a complementar la información entregada.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Andres Enriquez, MD. Servicio de Arritmias. Hospital Guillermo Gran Benavente, Concepción, Chile. Correo electrónico: andreaep@gmail.com. Fax: + 56-41-2687592. Tel: + 56-41-2722640

BIBLIOGRAFÍA

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerasides M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
- Lee WM, Larrey D, Olsson R, Lewis JH, Keisu M, Auclert L, Sheth S. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf*. 2005;28(4):351-70.
- Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014 Apr;100(7):550-6.
- Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Salvo F, Pariente A, Biselli M, Moretti U, Moore N, De Ponti F. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Aug;80(2):285-93.
- Liakoni E, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). *Drug Saf*. 2015 Aug;38(8):711-20.
- Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, Bengtson LG, Chamberlain AM, Norby FL, Lutsey PL. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017 Jun;103(11):834-839.
- Douros A, Azoulay L, Yin H, Suissa S, Renoux C. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 13;71(10):1105-1113.