

FONDAPARINUX

En SINDROME CORONARIO AGUDO

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital SON LLÁTZER)
Fecha JULIO 2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: FONDAPARINUX

Indicación clínica solicitada: Síndrome Coronario Agudo

Autores / Revisores: Beatriz Calderón

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguna

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Catalina Rupert Ripoll

Servicio: Medicina Intensiva

Justificación de la solicitud:

En el subgrupo de pacientes con SCASEST, que no se sometían a estrategia de revascularización invasiva urgente, fondaparinux frente enoxaparina:

- Reduce significativamente los episodios de sangrado relacionados con la anticoagulación.
- Administración una sola vez al día
- Mayor seguridad en pacientes con fracaso renal

Petición a título: consensuada y además, tiene el visto bueno del Jefe de Servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Fondaparinux

Nombre comercial: Arixtra

Laboratorio: GSK

Grupo terapéutico. Denominación: Otros antitrombóticos Código ATC: B01A2

Vía de administración: subcutánea

Tipo de dispensación: Con receta médica

Vía de registro: centralizado (EMA)

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Arixtra 2,5 mg jeringa 0,5 ml	10	8979837	138,06	9,198

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción:¹

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica de fondaparinux es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (ATIII). Por su unión selectiva a la ATIII, fondaparinux potencia (unas 300 veces) la neutralización innata del factor Xa por la ATIII., lo que interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las

plaquetas. A dosis de 2,5 mg, fondaparinux no afecta a las pruebas de coagulación sanguínea: tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA), tiempo de protrombina (TP)/INR, tiempo de sangrado.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación (EMEA)²

- Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (SCASEST) en pacientes en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente (< 120 min).
- Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (SCACEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión.

Otras indicaciones aprobadas para las cuales no ha sido solicitado a la CFT son:

- Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes de COT, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera, en pacientes sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer y en pacientes no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas.
- Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

2,5mg/día vía subcutánea máximo 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Uso de heparina no fraccionada durante ICP para prevenir trombosis del catéter, cierre repentino de la arteria coronaria o nuevos trombos angiográficos. Si el paciente va a someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP), que en el caso de SCACEST no debe ser una ICP primaria y en el caso de SCASEST no debe ser urgente (considerando urgente < 120 minutos), se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica local, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en SCASEST (OASIS-5), el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter. En el ensayo clínico principal en SCACEST (OASIS-6), el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 3 horas desde la retirada del catéter.

En pacientes con SCACEST o SCASEST que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG), siempre que sea posible, no debe administrarse fondaparinux durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá reiniciarse 48 horas después de la operación.

4.4 Farmacocinética.

Tras la administración subcutánea, se absorbe de forma rápida y completa. Después de una inyección subcutánea única de 2,5 mg, la concentración plasmática máxima es de 0,34 mg/L, a las 2 horas tras la administración. Se une *in vitro* elevada y específicamente a la proteína ATIII, dependiente de la concentración plasmática.

La semivida de eliminación es de 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios ancianos sanos. Fondaparinux se excreta del 64 al 77 % por vía renal.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares	Fondaparinux (Arixtra)	Enoxaparina (Clexane)
Presentación comercial para la indicación evaluada	Jeringa precargada de 2,5 mg	Jeringa precargada de: 20, 40, 60, 80 y 100 mg
Posología	2,5 mg c/24 h SC (1ª dosis IV en SCACEST) Misma dosis en SCA que en profilaxis de ETV	1 mg/kg SC c/12 h ó 1,5 mg/kg SC c/24 h Dosis para SCA mayores que las de profilaxis de ETV
Mecanismo de acción	Inhibidor selectivo factor Xa	Inhibe factor Xa y, más débilmente, IIa (trombina), IXa y XIa.
Antídoto	No tiene	Protamina
Induce trombocitopenia tipo II	Poco probable	Posible
Ajuste de dosis en IR	Contraindicado con CíCr < 20 mL/min	Mitad de dosis con CíCr < 30 mL/min

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

Se revisa la literatura científica en busca de evidencia de fondaparinux en SCA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se han publicado 6 ensayos clínicos en SCA, cuatro de ellos en fase II (**PENTUA**, **PENTALYSE**, **ASPIRE** y **ACT 2445**) y dos estudios de fase III: **OASIS-5** en pacientes con angina inestable SCASEST y **OASIS-6** en pacientes con SCACEST).

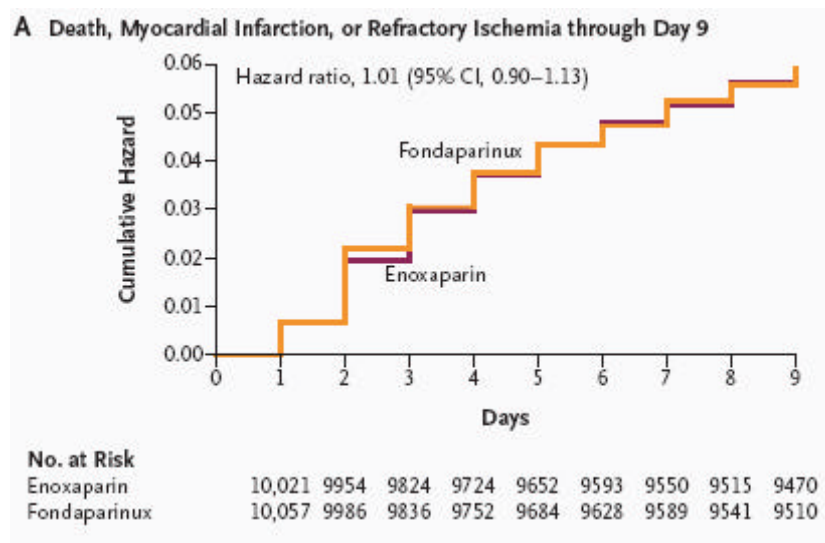
5.2. a Resultados de los ensayos clínicos

TABLA 1	OASIS 5	OASIS 6
-Nº de pacientes	20.078	12.092
-Diseño	Fase III, aleatorio, doble ciego, doble dummy, de grupos paralelos, multicéntrico. Seguimiento, mínimo 90 días, máximo 180 días	Fase III, aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos. Participaron 42 países. China, Rusia e India los que más contribuyeron A criterio del investigador, el paciente era asignado antes de la randomización a uno de los estratos: Estrato 1: No indicación para HNF; pacientes que iban a recibir un trombolítico no específico para fibrina (estreptoquinasa, uroquinasa). Estrato 2: Indicación para HNF
Tratamientos	Fondaparinux 2,5 mg c/24 SC + placebo de enoxaparina durante 8 días o hasta el alta si ésta se producía antes. Enoxaparina 1 mg/kg c/12h SC + placebo de fondaparinux durante 2-8 días o hasta estabilidad clínica. <i>Dosis 1 mg/kg c/24h SC cuando CíCr entre 20 y 30 ml/min.</i>	Estrato 1: (n=5658) Fondaparinux 2,5 mg en bolo IV seguido de 2,5 mg/24 h SC durante 8 días o hasta el alta. Placebo con la misma pauta posológica que fondaparinux. - Estrato 2: (n=6434) o <i>Pacientes que iban a recibir un trombolítico específico para fibrina (alteplasa, reteplasa, tenecteplasa) o no candidatos a reperfusión (ICP o trombolisis).</i> Fondaparinux 2,5 mg en bolo IV 15 min. antes de trombolisis seguido de 2,5 mg/24 h SC durante 8 días o hasta el alta. HNF 60 UI/kg (máx 4.000 UI) bolo IV seguido de 12 UI/kg/h (máx 1.000 UI/h) durante 24-48h y placebo de fondaparinux hasta el 8º día. o <i>Pacientes que iban a recibir ICP primaria.</i> Fondaparinux 2,5 o 5 mg en bolo IV seguido de 2,5 mg/24 h SC durante 8 días o hasta el alta. HNF 65 o 100 UI/kg bolo IV (dependiendo de si se usaban inhibidores GPIIb/IIIa) justo antes de ICP, seguido de placebo /24 h SC durante 8 días o hasta el alta.

		<ul style="list-style-type: none"> o <i>Pacientes que iban a recibir ICP no primaria</i> (cateterización electiva o de rescate). Se mantenía el ciego si la ICP se podía retrasar 24 h tras la última dosis de fondaparinux/placebo ó 3 h tras la última perfusión de HNF/placebo. Tras el procedimiento, la infusión heparina/placebo se suspendía. La siguiente inyección fondaparinux/placebo SC se producía a las 18-24h de la dosis previa y al menos 3 h después de retirar el catéter. El uso de inhibidores GPIIb/IIIa tras ICP era a criterio del investigador. o Si cirugía CABG, el fármaco del estudio se suspendía las 24 horas antes y hasta 48 h después de la cirugía.
C inclusión y exclusión	<p>Criterios de inclusión: Edad \geq 60 años, con síntomas de SCASEST y al menos uno de estos dos: a) troponina ó creatinquinasa MB elevados; b) cambios ECG compatibles con isquemia.</p> <p>-Criterios de exclusión: IR severa (creatinina sérica = 3 mg/dl), contraindicación para HBPM, pacientes revascularizados anteriormente</p>	<p>Criterios de inclusión: Antes de las 12 horas del comienzo de los síntomas de IAM, con confirmación ECG.</p> <p>-Criterios de exclusión: IR grave (Cr \geq 3 mg/dL), tratamiento anticoagulante con INR $>$1,8, HNF ó HBPM ó ICP previas a la randomización, contraindicación para terapia anticoagulante</p>

SCASEST: Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST: OASIS 5³

Se alcanza el objetivo principal **de no inferioridad de fondaparinux frente a enoxaparina para prevenir muertes, infartos o isquemias refractarias en los primeros 9 días tras SCASEST**, HR 1,01; IC del 95%: 0,9-1,13 (el límite superior del IC95% (1,13) queda dentro del margen predefinido de no inferioridad (1,185). (Ver tabla2)



No se alcanza el objetivo de superioridad (1,00), si bien hay cierta tendencia a favor del fondaparinux que se mantiene hasta el día 180. Hubo una reducción significativa de la mortalidad con fondaparinux a día 30; 3,5% en el grupo tratado con enoxaparina frente 2,9% en el grupo que recibía fondaparinux (HR 0,83; IC del 95%: 0,71-0,97; p=0,02).

Tabla 2. OASIS 5

Resultados de eficacia al final del tratamiento (9° día)					
Variable evaluada en el estudio	Fondaparinux	Enoxaparina	Diferencia Absoluta de efecto	p	NNT (IC 95%)
Objetivo principal: muertes o infartos de miocardio (IM) o isquemias refractarias (IR) hasta el 9° día incluido					
Análisis por intención de tratar n (%)	N=10.057 579 (5,8%)	N=10.021 574 (5,7%)	0,1%	Diferencias no significativas	
Análisis por protocolo n (%)	N=9.862 566 (5,7%)	N=9.840 561 (5,7%)	0%	p de no inferioridad 0,003	

Análisis de subgrupos. Los resultados se mantenían en ancianos e insuficiencia renal y no dependían del tipo de antiagregante concomitante. Hubo el doble de eventos en los pacientes sometidos a ICP o cirugía coronaria que en los que no las recibieron, que puede estar relacionado con el mayor riesgo y las medidas más agresivas en estos pacientes. Hubo más infartos con fondaparinux que con enoxaparina en los pacientes sometidos a ICP.

Tanto con fondaparinux como con enoxaparina, la mortalidad a los 30 días fue significativamente mayor en los pacientes que habían sufrido cualquier tipo de evento hemorrágico durante la hospitalización (3,2% mortalidad todos los randomizados, 12,9% si habían sufrido sangrado grave, 8,7% si sufrieron cualquier tipo de sangrado durante la hospitalización).

En un análisis de subgrupos según la función renal, hecho a posteriori, fondaparinux era mejor que enoxaparina en todos los cuartiles de filtración glomerular (GFR) pero la diferencia solo era significativa en pacientes con GFR < 58 mL/min/1,73m² (calculada según la fórmula MDRD).⁴

SCACEST Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST: Estudio OASIS 6⁵

El objetivo principal era evaluar si fondaparinux 2,5 mg, una vez al día, era superior a un control que refleja el tratamiento habitual (heparina no fraccionada (HNF), 53% o placebo, 47%) para prevenir muertes o reinfartos dentro de los 30 días tras infarto agudo de miocardio (SCACEST). La incidencia de muerte, infarto miocardio y reinfarto en el día 30 se redujo significativamente de 11,1% en el grupo control a 9,7% en el grupo que recibía fondaparinux (HR 0,86; IC al 95%: 0,77-0,96, p=0,008). (Tabla 3)

En el subgrupo predefinido en el que se comparaba fondaparinux y placebo (estrato I) la incidencia de muerte, infarto miocardio y reinfarto en el día 30 se redujo significativamente de un 14,0% en el grupo placebo a un 11,3% (HR: 0,80; IC al 95%: 0,69-0,93, p=0,003), sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas para el subgrupo predefinido del estrato 2 (HR: 0,94; IC al 95%: 0,79-1,11, p=0,460)].

En aquellos *pacientes no sometidos a ICP primaria* la incidencia de muerte, infarto miocardio y reinfarto en el día 30 se redujo significativamente del 14,3% en el grupo de HNF a 11,5% en el grupo de fondaparinux (HR: 0,79; IC al 95%: 0,64-0,98, p=0,03). La incidencia de todas las causas de mortalidad también se redujo en el día 30 de 8,9% en el grupo control frente 7,8% en el grupo de fondaparinux (HR 0,87; IC al 95%: 0,77-0,98, p=0,02).

La diferencia en mortalidad fue estadísticamente significativa para el estrato 1 (placebo como comparador) pero no para el estrato 2 (HNF como comparador). El beneficio observado sobre la mortalidad en el grupo de fondaparinux se mantuvo hasta el final del periodo de seguimiento el Día 180.

En aquellos *pacientes revascularizados con un trombolítico*, fondaparinux redujo significativamente la incidencia de muerte infarto miocardio y reinfarto en el día 30 de 13,6% en el grupo control a 10,9% (HR: 0,79; IC al 95%: 0,68-0,93, p=0,003). Entre los pacientes que inicialmente no fueron sometidos a reperfusión, la incidencia de muerte infarto miocardio y reinfarto en el día 30 se redujo significativamente de 15% en el grupo control a 12,1% en el grupo de fondaparinux [HR: 0,79; IC al 95%: 0,65-0,97, p=0,023]. En pacientes sometidos a

ICP primaria, la incidencia de muerte infarto miocardio y reinfarcto en el Día 30 no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos [6,0% en el grupo de fondaparinux vs. 4,8 en el grupo control HR: 1,26; IC al 95%: 0,96-1,66].

Tabla 3:

Resultados						
	Todos los randomizados N= 12.092		Estrato 1 HNF No indicada		Estrato 2 HNF indicada	
n (%)	Fondap. N = 6036	Control N = 6056	Fondap. N = 2823	Placebo N = 2835	Fondap. N = 3213	HNF N = 3221
Tratamiento recibido						
Trombolíticos si	2695 (44,6)	2742 (45,3)	2193 (77,7)	2222 (78,4)	502 (15,6)	520 (16,1)
Alteplasa, retep, tenectepl.	425 (7,0)	443 (7,3)	8 (0,3)	8 (0,3)	417 (13,0)	435 (13,5)
Estreptoquinasa, uroquinasa	2267 (37,6)	2298 (37,9)	2183 (77,3)	2214 (78,1)	84 (2,6)	84 (2,6)
Angioplastia primaria	1889 (31,3)	1909 (31,5)	10 (0,4)	7 (0,2)	1879 (58,5)	1902 (59,0)
Resultados eficacia						
Variable principal: muerte o reinfarcto en los 30 días tras infarto de miocardio						
Eventos, n (%)	584 (9,7)	675 (11,1)	318 (11,3)	396 (14,0)	266 (8,3)	279 (8,7)
NNT (IC 95%)	-89 (-50 a -500)		-37 (-23 a -100)		(NS)	
Hazard Ratio ajustada (IC95%), fond. vs control	0,86 (0,77 a 0,96)		0,80 (0,69 a 0,93)		0,94 (0,79 a 1,11)	
p ajustado (HR)	0,008		0,003		0,460	
Mortalidad a los diferentes tiempos						
Tiempo n(%)	Fondapar.	Control	HR (IC 95%)	p	Diferencia	NNT (IC 95%)
Todos	N=6036	N=6056				
Día 9	368 (6,1%)	426 (7,0%)	0,86 (0,75-0,99)	0,039	-0,9%	107 (56 a 1000)
Día 30	470 (7,8%)	541 (8,9%)	0,87 (0,77-0,98)	0,023	-1,1%	88 (48 a 500)
Día 90	545 (9,0%)	634 (10,5%)	0,86 (0,76-0,96)	0,008	-1,4%	70 (40 a 250)
Día 180	599 (9,9%)	675 (11,1%)	0,88 (0,79-0,99)	0,027	-1,2%	82 (44 a 1000)
Estrato 1 (vs placebo)	N=2823	N=2835				
Día 9	202 (7,2%)	252 (8,9%)	0,80 (0,66-0,96)	0,018	-1,7%	58 (33 a 343)
Día 30	257 (9,1%)	321 (11,3%)	0,80 (0,68-0,94)	0,008	-2,2%	46 (27 a 167)
Día 90	301 (10,7%)	354 (12,5%)	0,85 (0,73-0,99)	0,037	-1,8%	55 (29 a 500)
Día 180	336 (11,9%)	375 (13,2%)	0,89 (0,77-1,04)	0,135	-1,3%	(NS)
Estrato 2 (vs HNF)	N=3213	N=3221				
Día 9	166 (5,2%)	174 (5,4%)	0,95 (0,77-1,17)	0,623	-0,2%	(NS)
Día 30	213 (6,6%)	220 (6,8%)	0,95 (0,79-1,15)	0,631	+0,2%	(NS)
Día 90	244 (7,6%)	280 (8,7%)	0,86 (0,72-1,02)	0,087	-1,1%	(NS)
Día 180	263 (8,2%)	300 (9,3%)	0,87 (0,73-1,02)	0,088	-1,1%	(NS)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

La Sociedad Europea de Cardiología, en sus directrices de 2007 para el manejo de SCASEST, recomienda al fondaparinux con un grado de evidencia 1-B como anticoagulante frente heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular.

En situaciones no urgentes, en los que el riesgo de hemorragia sea elevado, lo posicionan por delante de las heparinas por su mejor balance beneficio-riesgo (grado I-A)

En ICP, los anticoagulantes que se deben mantener son las heparinas y después el fondaparinux (Evidencia IIa-C).

El Scottish Medicines Consortium aprobó en diciembre de 2007 para la angina inestable y el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST en pacientes en los que no está indicada una intervención invasiva urgente (ICP antes de 120 minutos). En enero de 2008 aprobaron el fondaparinux en la indicación: infarto de miocardio con elevación del segmento ST (SCACEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no van a recibir otra terapia de reperfusión.⁶

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

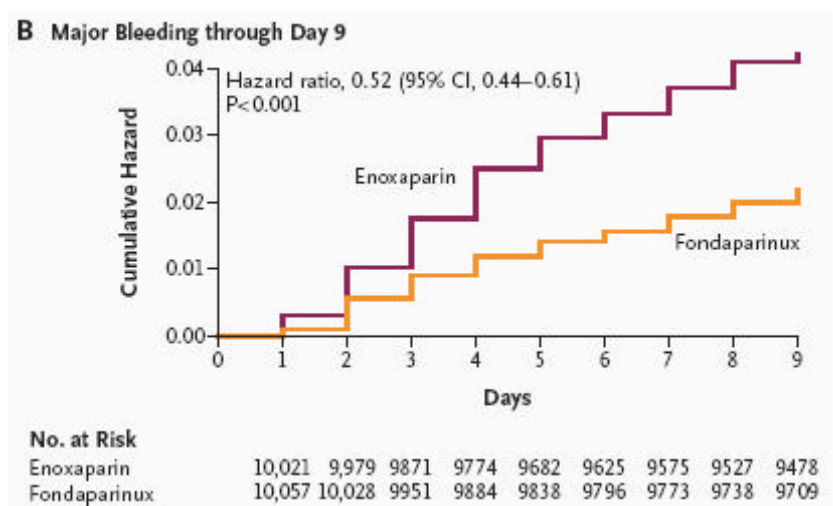
La seguridad de fondaparinux 2,5 mg se ha valorado en un total de 21.847 pacientes, de los que 10.057 pacientes fueron sometidos a tratamiento de SCASEST y 6.036 pacientes con SCACEST

El perfil de acontecimientos adversos notificados en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas al medicamento identificadas en la prevención de ETV. En los estudios realizados hasta la comercialización, los **efectos adversos más frecuentes son hemorragias**.

En el estudio OASIS-5 la incidencia adjudicada de hemorragia grave fue de un 2,1% (fondaparinux) frente 4,1% (enoxaparina) hasta el día 9 incluido. (HR: 0,52 IC95% 0,44 a 0,61) y la de hemorragia menor también (1,1% vs. 3,2%) (Figura 2)

En el subgrupo de pacientes sometidos a ICP la incidencia de hemorragia grave en pacientes tratados con fondaparinux o enoxaparina fue de un 2,2% y 5,0%, respectivamente, en el día 9 de tratamiento (HR 0,43; IC del 95%: 0,33-0,57)

Figura 2:



Eventos hemorrágicos en OASIS-5 hasta el 9º día incluido

Tipo de evento hemorrágico n (%)	Fondaparinux (N=9979)	Enoxaparina (N=9969)	Diferencia (%)	NNH (IC95%)
Cualquier evento	440 (4,4%)	977 (9,8%)	-5,4%	19 (17 a 22)
Sangrado grave	205 (2,1%)	410 (4,1%)	-2,0%	49 (40 a 63)
Fatal	7 (0,07%)	22 (0,2%)	-0,2%	664 (390 a 2233)
Hemorragia intracraneal sintomática	7 (0,07%)	7 (0,07%)	0,0%	NS
Hemorragia retroperitoneal	9 (0,09%)	36 (0,4%)	-0,3%	370 (250 a 1000)
Sangrado intraocular	0	0		
Descenso Hb con transfusión ≥ 3g/dl	189 (1,9%)	385 (3,9%)	-2,0%	51 (42 a 67)
Transfusión ≥ 3g/dl	156 (1,6%)	280 (2,8%)	-1,2%	81 (59 a 125)
Sangrado menor	115 (1,2%)	320 (3,2%)	-2,1%	49 (40 a 59)
Cualquier sangrado (severo o menor)	314 (3,1%)	721 (7,2%)	-4,1%	25 (22 a 29)
Otros sangrados (según investigador)	128 (1,3%)	270 (2,7%)	-1,4%	71 (56 a 100)
Sangrado grave (criterios TIMI)	148 (1,5%)	260 (2,6%)	-1,1%	89 (67 a 143)
Tipo de sangrado				
Relacionado con cirugía CABG	86 (0,9%)	72 (0,7%)	+0,1%	NS
Relacionado con ICP	82 (0,8%)	183 (1,8%)	-1,0%	99 (77 a 143)

Comentario: la diferencia en hemorragias fue favorable a fondaparinux en todos los subgrupos.

Mortalidad a los 30 días en pacientes que experimentaron un suceso hemorrágico

Población	Mortalidad a los 30 días. n/N (%)			
	Fondaparinux	Enoxaparina	Diferencia de efecto	NNT (IC95%)
Todos los randomizados	295/10.057 (2,9%)	352/10.021 (3,5%)	-0,6%	173 (91 a 1000)
Con sangrado grave los primeros 9 días	24/214 (11,2%)	56/408 (13,7%)	-2,5%	(NS)
Con cualquier sangrado los primeros 9 días	39/448 (8,7%)	85/980 (8,7%)	-2,0%	(NS)

Comentario: Tanto con enoxaparina como con fondaparinux, la mortalidad era mucho mayor en los pacientes con hemorragias que en los que no sangraron. Por cada 173 pacientes tratados con fondaparinux se evita una muerte dentro de los 30 días tras SCASEST.

En el OASIS-6 la incidencia adjudicada de hemorragia grave, de acuerdo con el criterio TIMI modificado, fue de un 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (control HNF/placebo) hasta el día 9 incluido. Hubo una tendencia no significativa a producir menos hemorragias graves, excepto en los pacientes sometidos a ICP primaria con fondaparinux. También se produjeron más complicaciones coronarias serias con fondaparinux: nuevos trombos angiográficos, cierre repentino de la coronaria ó trombosis del catéter (11,2% vs. 8,6%).

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en SCASEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron **cefalea, dolor torácico y fibrilación auricular**.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en SCACEST notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux fueron fibrilación auricular, pirexia, dolor torácico, cefalea, taquicardia ventricular, vómitos e hipotensión.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Insuficiencia renal: No debe administrarse en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina > 20 ml/min.

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- hemorragia significativa, clínicamente activa
- endocarditis bacteriana aguda
- insuficiencia renal grave, definida por un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min.

Interacciones:

Tratamiento de continuación con otros medicamentos anticoagulantes: Si el tratamiento de continuación va a iniciarse con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux.

Si es necesario continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con Fondaparinux debe continuar hasta que se alcance el valor INR deseado.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes directos de adquisición del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	medicamento	
	Fondaparinux	Enoxaparina
Precio unitario (PVL+IVA)	9,20	1,19-3,04€ (60 mg a 100mg)
Posología	2,5mg/24h (1jga)	1mg/kg c12h (2 Egas)
Coste día	9,20	2,38 € a 6,08€
Coste tratamiento completo (considerando 8 días de tratamiento)	73,6	19,04€ a 48,64€

Coste incremental respecto a la terapia de referencia: 54,06€ a 24,96€

Se estima que durante un **año** serán tratados en **nuestro hospital** un **total de 100 pacientes** con el nuevo fármaco.

Según los datos de seguridad del ensayo OASIS-5, **hacen falta tratar 173 pacientes para evitar una muerte por hemorragia a los 30 días tras SCASEST**, el coste adicional estimado por muerte evitada oscilaría entre los 4.300€ y 9.350€ (en función del peso del paciente).

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST del electrocardiograma (SCASEST). El fondaparinux ha demostrado no ser inferior a enoxaparina para prevenir muertes, infartos o isquemias refractarias en los primeros 9 días tras SCASEST. También ha demostrado producir un número significativamente menor de hemorragias que enoxaparina. Esta reducción de hemorragias se traduce en una menor mortalidad a los 30 días. Durante las intervenciones coronarias percutáneas, que deben ser no urgentes (>120 minutos), se debe emplear además heparina no fraccionada para evitar trombosis del catéter, cierre repentino de la arteria coronaria o nuevos trombos angiográficos.

Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST del electrocardiograma (SCACEST).

El fondaparinux añadido al tratamiento habitual ha demostrado ser superior a placebo en reducir muertes o reinfartos a los 30 días del SCACEST, sin aumentar el riesgo de hemorragias. Comparado con heparina no fraccionada, redujo muertes y reinfartos solo en aquellos pacientes que no fueron sometidos a angioplastia primaria, por lo que fondaparinux no fue aprobado para este tipo de pacientes. No hubo diferencias significativas en el riesgo de hemorragias.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica

El fondaparinux es un antitrombótico que en pacientes con SCACEST presenta un mejor balance beneficio riesgo que la enoxaparina, debido a menos episodios de sangrado. Aún así debe utilizarse con precaución ya que no sustituiría por completo a la enoxaparina en el hospital para otras indicaciones, incluso en caso del SCACEST. El coexistir ambos antitrombóticos, con diferentes posologías, podría inducir errores de medicación. Además aún queda por determinar el tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter, tras ICP y la reintroducción del fondaparinux. En el estudio OASIS-5 transcurrieron al menos dos horas y en ficha técnica lo dejan a criterio del clínico. Tampoco presenta antídoto en caso de sobredosificación.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1 Ficha técnica Arixtra.

2 Informe EPAR EMEA. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/arixtra/arixtra.htm>(último acceso 15 julio 2008).

3 Yusuf S et al Eficacia y seguridad de fondaparinux frente a enoxaparina en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCACEST)

Referencia: N Engl J Med 2006; 354:1464–76.

4 Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Ann Intern Med 2007; 147:304-310.

5 The OASIS-6 Trial Group. Eficacia y seguridad de fondaparinux frente a tratamiento habitual (heparina no fraccionada o placebo) en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST: JAMA 2006; 295: 1519-30.

6 Fondaparinux sodium 2.5mg/0.5ml pre-filled syringe for injection (Arixtra®). Scottish Medicines Consortium. No. (439/08)

8. Informe técnico de evaluación fondaparinux. Hospital de Galdako-Usansolo. Grupo Génesis-SEFH.