

Aplicaciones terapéuticas de los nuevos anticoagulantes orales

COORDINADORES: R. LECUMBERRI. *Pamplona*
J. MATEO. *Barcelona*

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

J. FONTCUBERTA

Unitat d'Hemostàsia i Trombosi. Servei d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Introducción

Los nuevos anticoagulantes desarrollados pueden tener como dianas terapéuticas distintos estadios de la cascada de la coagulación.

Se han desarrollado fármacos que inhiben la iniciación de la coagulación; su diana terapéutica es inhibir el complejo factor-tisular factor VII y entre ellos fármacos cabe destacar el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) recombinante y el factor VII recombinante activado con su centro activo bloqueado (FVII ai).

Otros anticoagulantes desarrollados inhiben la propagación de la coagulación; estos fármacos son capaces de inhibir el factor IXa, el factor Xa (FXa) o sus respectivos cofactores, el factor VIIIa y el factor Va.

Los inhibidores del FXa pueden ser directos o indirectos: los indirectos deben unirse a la antitrombina (AT) y catalizar la reacción de inhibición entre la AT y el factor Xa (fondaparinux, idraparinux, etc.); los directos del FXa se unen directamente a su centro activo (rivaroxaban, apixaban, etc.). Los inhibidores indirectos del FXa tienen poca capacidad para inhibir al FXa unido a la fibrina y al ligado al complejo protrombinasa.

Finalmente hay otro grupo de nuevos anticoagulantes que tienen como diana terapéutica la trombina y por tanto atenúan la generación de fibrina (ximelagatran, dabigatrán etexilato, etc.).

La trombina puede inhibirse de forma indirecta y de forma directa. Los inhibidores indirectos de la trombina actúan catalizando la reacción de inhibición entre el cofactor II de la heparina y la trombina. Sin embargo, los inhibidores directos de la trombina se unen directamente a la trombina y bloquean sus interacciones con los sustratos específicos¹.

Los inhibidores indirectos de la trombina no tienen capacidad para inhibir la trombina unida a la fibrina; sin embargo, los inhibidores directos de la trombina bloquean la trombina libre y la trombina unida a la fibrina (Figura 1).

Inhibidores indirectos del factor Xa

Idraparinux

El idraparinux es un derivado del fondaparinux hipermetilado que se une con una gran afinidad a la AT y tiene una vida media en plasma de unas 80 horas, muy similar a la de la AT.

Bajo el punto de vista farmacocinético, su acción es lineal con baja variabilidad inter e intraindividual, no requiere monitorización y, debido a su larga vida media, puede administrarse por vía subcutánea una vez a la semana; su eliminación es por vía renal.

La biodisponibilidad por vía subcutánea es, prácticamente, del 100%.

Tanto el fondaparinux como el idraparinux no son neutralizados por el sulfato de protamina, que, como es sabido, es el antídoto de la heparina convencional. En caso de complicación hemorrágica grave con el uso de idraparinux, se ha recomendado la utilización de factor VII activado recombinante.

Debido a su larga vida media, este producto no se ha investigado en la prevención de la ETEV postoperatoria.

Los estudios de fase III con idraparinux se han realizado con la dosis de 2,5 mg/semana por vía subcutánea en pacientes con función renal normal; en pacientes con función renal alterada, aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, la segunda dosis de idraparinux y las subsiguientes fueron de 1,5 mg/semana.

En el estudio de TVP (estudio Van Gough) de fase III se incluyeron 2.904 pacientes que fueron aleatorizados en dos grupos: el grupo idraparinux recibió una dosis de 2,5 mg/semana por vía subcutánea y el grupo de tratamiento estándar recibió enoxaparina, tinzaparina o heparina convencional por vía endovenosa seguida de warfarina o acenocumarol (INR 2-3).

La incidencia de recurrencias de ETV en el día 92 del estudio fue de 2,9% para el grupo de idraparinux y de un 3% en el grupo de tratamiento habitual. El tratamiento con idraparinux mostró una no inferioridad respecto

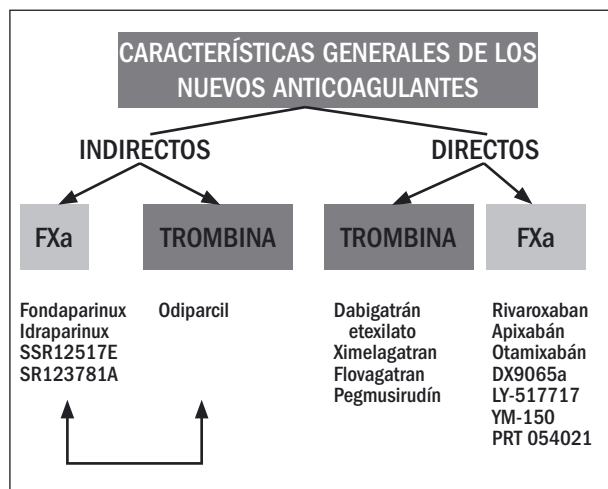


Figura 1. Características generales de los nuevos anticoagulantes.

al tratamiento habitual ($p = 0,001$). En relación con las complicaciones hemorrágicas relevantes en el día 92 del estudio, el grupo de idraparinux presentó un 4,5% y el grupo de tratamiento habitual un 7% ($p = 0,004$).

Después de 6 meses de tratamiento la incidencia de complicaciones hemorrágicas clínicamente relevantes fue de 8,3% en el grupo idraparinux y de un 8,1% en el grupo de tratamiento habitual.

Las complicaciones hemorrágicas mayores a los 3 meses de tratamiento fueron, en el grupo de idraparinux de un 0,8%, y en el grupo de tratamiento habitual, de un 1,2%; a los 6 meses de tratamiento fueron de un 1,9% y de un 1,5%, respectivamente.

No hubo diferencias en la mortalidad entre ambos grupos de tratamiento a los 3, 4 y 6 meses de los estudios.

En el estudio de EP se incluyeron 2.215 pacientes distribuidos en los grupos de tratamiento con pautas de tratamiento, criterios de eficacia y seguridad idénticos a los del estudio de TVP. Sin embargo, los resultados de eficacia fueron distintos: en el grupo de idraparinux, las recidivas de ETV fueron de un 3,4%, y en el grupo de tratamiento habitual, de un 1,6%. Las complicaciones hemorrágicas clínicamente relevantes, a los 3 meses de tratamiento, fueron de 5,8% en el grupo idraparinux y de un 8,2% en el grupo de tratamiento habitual⁴.

El idraparinux también se ha ensayado en la prevención de embolias cerebrales y periféricas en pacientes con fibrilación auricular mediante el estudio de fase III *Amadeus*². Éste es un estudio aleatorizado, abierto y de no inferioridad frente al tratamiento convencional con antivitaminicos K.

En este estudio se incluyeron 4.596 pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo de embolismo cerebral o periférico. Estos pacientes se aleatorizaron en dos grupos: el grupo idraparinux recibió 2,5 mg/semana por vía subcutánea y el grupo de tratamiento convencional recibió antivitaminicos K para obtener un INR de 2,5^{2,3}.

El criterio primario de eficacia fue el compuesto por: accidente vascular cerebral isquémico, hemorrágico o no definido y embolismo periférico sistémico sin afectación del sistema nervioso central.

El criterio principal de seguridad fue el sangrado mayor o el sangrado clínicamente relevante no considerado como mayor. El otro criterio de seguridad fue el de todas las causas de mortalidad.

El criterio primario de eficacia se presentó en un 0,9% en el grupo de idraparinux y en un 1,3% en el grupo de antivitaminicos K con una $p = 0,007$ para el criterio de no inferioridad.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas clínicamente relevantes fue significativamente mayor en el grupo de idraparinux que en el grupo de antivitaminicos K (19,7% vs. 11,3% $p = 0,0001$). No se observaron diferencias en la mortalidad de ambos grupos de tratamiento².

Idraparinux biotinados (SSR12517E)

El idraparinux biotinado es estructuralmente similar al idraparinux sódico con la adición de un segmento de biotina y tiene, *in vivo*, sus mismas propiedades anticoagulantes y farmacológicas.

La biotina unida al idraparinux tiene una alta y específica afinidad por la avidina, una proteína que se encuentra en los huevos.

La avidina puede administrarse de forma intravenosa y rápidamente se une a la biotina del idraparinux, neutralizando la actividad anticoagulante de éste y eliminándolo por vía renal.

Al igual que el idraparinux sódico, el idraparinux biotinado se administra por vía subcutánea una vez a la semana.

Los estudios de idraparinux biotinado se han realizado en las mismas áreas que el idraparinux sódico.

SR123781A

El SR123781A es un hexadecacárido sintético capaz de unirse a la AT y llevar a cabo simultáneamente una gran actividad anti-FXa y anti-FIIa. Este hexadecacárido está compuesto por el pentasacárido, capaz de unirse a la AT y llevar a cabo una importante actividad anti-FXa, y un tetrasacárido, altamente sulfatado y capaz de unirse a la AT y a la trombina; ambas estructuras están unidas a un heptasacárido central no sulfatado³.

El SR123781A tiene una alta afinidad por la AT por poseer el pentasacárido esencial para su unión y, como consecuencia de ello, cataliza la inhibición del FXa; el tetrasacárido altamente sulfatado tiene suficiente longitud de cadena como para poder unir la AT a la trombina, y por esta razón también es un potente inhibidor de la trombina. En síntesis, el SR123781A es un potente inhibidor del FXa y de la trombina activo por vía subcutánea muy parecido a la heparina convencional pero con algunas ventajas: no se une al factor plaquetario 4 (PF4) y por tanto es improbable que produzca trombocitopenias inducidas por heparina; por otro lado, tampoco se une a la fibrina, con lo cual este producto no facilita la formación del complejo ternario heparina-trombina-fibrina. Como es sabido, este complejo protege la inhibición de la trombina unida a la fibrina por el complejo heparina-AT. Así pues, al contrario que la heparina, el SR123781A es capaz de inhibir a la trombina unida a la fibrina³.

El SR123781A administrado por vía subcutánea tiene una biodisponibilidad próxima al 100% y produce una respuesta en dosis proporcional al tiempo parcial de tromboplastina activado y a los niveles de anti-FXa.

Este producto se elimina por vía renal sin producir metabolitos, su concentración máxima se alcanza a las 4 h y su vida media es de 11 a 16 h.

Inhibidores directos del FXa activos por vía oral

Rivaroxaban

El rivaroxaban químicamente es un derivado de la oxazolidinona y un inhibidor directo del FXa activo por vía oral. El rivaroxaban inhibe al FXa libre, al FXa unido a la fibrina y al FXa del complejo protrombinasa. En función de la dosis administrada prolonga el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) y el tiempo de protrombina (TP). La inhibición del FXa es muy selectiva ($K_i = 0,4 \pm 0,02$) competitiva y reversible, su biodisponibilidad por vía oral es de un 80%, su concentración máxima se alcanza a las 3 h y su vida media varía de 4-9 h en un régimen de múltiples dosis a 7-17 h en un régimen de dosis única.

La eliminación del rivaroxaban se efectúa por un mecanismo dual: aproximadamente un 66% del fármaco se elimina directamente por el riñón sin sufrir cambios, y el resto, por vía intestinal con las heces (28%).

La eliminación intestinal del rivaroxaban puede estar influida por la glicoproteína P, una proteína transportadora. Así pues, los inhibidores potentes de la glicoproteína P pueden dar lugar a un incremento de los niveles de rivaroxaban.

El rivaroxaban es metabolizado en el hígado por citocromo P3A4, CYP 2J2 y por otros mecanismos independientes del citocromo P450.

En pacientes que tomen potentes inhibidores del citocromo 3A4 y de la glicoproteína P, debe tenerse precaución ya que la dosis de rivaroxaban puede verse incrementada.

La absorción intestinal de rivaroxaban no se halla afectada por cambios en el pH gástrico, por lo que los fármacos antiácidos o los inhibidores H2 no afectan a la absorción intestinal de rivaroxaban. Tampoco se han visto cambios en la absorción del rivaroxaban producidos por la ingesta de alimentos.

El rivaroxaban ha demostrado poca capacidad de interacción con fármacos habituales en pacientes mayores como: aspirina, antiinflamatorios de tipo naproxeno o digoxina. La administración conjunta de rivaroxaban y enoxaparina implica un moderado aumento de la actividad anti-FXa, aproximadamente un 43-48%. También el tiempo de protrombina (TP) se prolonga un 38% cuando se administran conjuntamente rivaroxaban y enoxaparina. Estas modificaciones se consideran de poca relevancia y sugieren que el rivaroxaban y la enoxaparina se pueden administrar conjuntamente durante la terapia puente.

Después de varios estudios de búsqueda de dosis en prótesis total de cadera y prótesis de rodilla, se consideró que la dosis de rivaroxaban de 10 mg al día era la que presentaba mejor perfil en cuanto a eficacia y seguridad respecto a la enoxaparina. Esta dosis fue la se-

leccionada para iniciar todos los estudios de fase III en la prevención de la ETV en cirugía ortopédica por prótesis de cadera o rodilla.

La eficacia y seguridad del rivaroxaban en profilaxis de ETV en cirugía ortopédica se ha demostrado en los estudios en fase III del programa *RECORD*. En estos estudios el rivaroxaban se ha comparado en dosis de 10 mg/día, con enoxaparina en dosis de 40 mg/día y en dosis de 30 mg dos veces al día (b.i.d.) tanto en cirugía de prótesis total de cadera como en cirugía por prótesis de rodilla.

El estudio *RECORD-1* es un estudio aleatorizado y doble ciego donde se incluyeron 4.541 pacientes sometidos a cirugía ortopédica por prótesis total de cadera. El grupo de rivaroxaban recibió una dosis de 10 mg/día 6-8 horas después de la cirugía. El grupo de enoxaparina recibió por vía subcutánea una dosis de 40 mg/día que se inició unas 12 h antes de la cirugía.

En conclusión, la dosis de 10 mg/día de rivaroxaban fue más efectiva que la dosis de 40 mg/día de enoxaparina para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes sometidos a cirugía por artroplastia total de cadera⁴.

En relación con la seguridad, ambos tratamientos fueron igual de seguros, presentándose cualquier tipo de complicación hemorrágica durante el tratamiento en un 6% en el grupo de rivaroxaban y en un 5,9% en el grupo de enoxaparina.

El estudio *RECORD-2* tiene como objetivo fundamental demostrar si la extensión de la tromboprofilaxis con rivaroxaban hasta los 31-39 días del postoperatorio de cirugía por prótesis total de cadera, es superior al tratamiento con enoxaparina en dosis de 40 mg/día durante 10-14 días.

La conclusión de este estudio fue que la extensión de la tromboprofilaxis con rivaroxaban fue significativamente más efectiva que la tromboprofilaxis a corto plazo (10-14 días) con enoxaparina, incluyendo los eventos sintomáticos, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por recambio total de prótesis de cadera⁵.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas durante los periodos de tratamiento fue prácticamente igual en los dos tipos de tratamientos.

El rivaroxaban también se ha ensayado en un estudio de fase III (*RECORD-3*) en la prevención del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica por prótesis total de rodilla, con excelentes resultados en comparación con la profilaxis habitual con enoxaparina.

Este estudio fue aleatorizado y a doble ciego. Los pacientes se aleatorizaron antes de la cirugía en dos ramas: la rama de rivaroxaban recibió una dosis de 10 mg/día por vía oral a las 6-8 h después de haber finalizado la cirugía; la rama de enoxaparina recibió una dosis de 40 mg por vía subcutánea la tarde antes de la cirugía y otra dosis de 40 mg por vía subcutánea el día de la cirugía, 6-8 horas después de la misma. Am-

Los tratamientos se administraron hasta el día 13-17 de postoperatorio.

Los resultados de eficacia de este estudio demostraron que el rivaroxaban fue significativamente más efectivo que la enoxaparina en la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por recambio total de prótesis de rodilla.

El objetivo primario de eficacia (TVP diagnosticada por venografía, EP y cualquier causa de mortalidad) ocurrió en un 9,6% en el grupo de rivaroxaban y en un 18,9% en el grupo de enoxaparina (reducción de riesgo relativo [RRR] del 49% $p < 0,001$).

El tromboembolismo mayor (TVP proximal, EP no mortal y mortalidad relacionada con tromboembolismo venoso) ocurrió en 1,0% en el grupo de rivaroxaban y en un 2,6% en el grupo de enoxaparina. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con un RRR del 62% y una $p = 0,01$.

En relación con el tromboembolismo sintomático, éste ocurrió en el 1,0% en el grupo de rivaroxaban y en un 2,7% en el grupo de enoxaparina; esta diferencia fue estadísticamente significativa con un RRR del 64% y una $p = 0,006$.

En general en el grupo de rivaroxaban fueron menos frecuentes las muertes, las EP y las TVP tanto proximales como distales.

Las complicaciones hemorrágicas mayores fueron prácticamente iguales en ambos grupos: un 0,6% en el grupo de rivaroxaban frente a un 0,5% en el grupo de enoxaparina ($p = 0,774$).

Las complicaciones hemorrágicas menores también fueron muy similares en ambos grupos de tratamiento: un 4,3% para el grupo de rivaroxaban y un 4,4% para el grupo de enoxaparina⁶.

En resumen, el programa *RECORD* demuestra que el rivaroxaban en dosis de 10 mg/día por vía oral es superior al tratamiento convencional con enoxaparina en dosis de 40 mg/día y en dosis de 30 mg b.i.d., en la prevención tromboembólica venosa después de cirugía ortopédica por prótesis total de cadera y de rodilla.

En la actualidad se están desarrollando estudios de fase III en tratamiento y prevención secundaria de la ETV, en la prevención del embolismo cerebral y sistémico en pacientes con fibrilación auricular y en pacientes con SCA.

Apixaban

El apixaban es una pequeña molécula no peptídica, derivada del razaxabán, que inhibe de forma directa el centro activo del FXa. El apixaban es un inhibidor muy potente, selectivo y reversible del FXa ($K_i = 0,08$ nM) tanto en forma libre como unido a las mallas de fibrina o al complejo protrombinasa.

Este producto es activo por vía oral, se absorbe en el tracto gastrointestinal, tiene una biodisponibilidad superior al 50%, su máxima absorción se produce alrededor de las 3 h y su vida media es entre 9-14 h.

Los alimentos no afectan a la absorción del apixaban, y se metaboliza en el hígado por la vía del citocromo CYP3A4 y por otras vías no dependientes del citocromo P450. El apixaban tiene una vía de excreción dual: un 25% se elimina por vía renal y el resto por vía fecal⁷.

El apixaban prolonga el INR y el APTT de acuerdo con la concentración plasmática del producto; no obstante, su efecto sobre estos tests es mínimo a concentraciones terapéuticas. Este producto se puede monitorizar con tests que miden la inhibición del FXa y con el tiempo de protrombina diluido.

Basándose en el estudio *Appropos*, la dosis de apixaban de 2,5 mg b.i.d. se ha utilizado en ensayos de fase III en recambio de prótesis total de rodilla y cadera en comparación con enoxaparina.

En el ámbito del tratamiento de la ETV el apixaban se ha ensayado en un estudio de fase II de búsqueda de dosis (estudio *Botticelli*). En este estudio se incluyeron 520 pacientes con TVP, confirmada objetivamente sin EP, que se aleatorizaron en cuatro grupos de tratamiento: tres recibieron apixaban en dosis de 5, 10 y 20 mg b.i.d., y el cuarto, tratamiento convencional con heparinas de bajo peso molecular más antivitamínicos K.

En los resultados de este estudio se vio una clara respuesta a la dosis en relación con el criterio de eficacia; sin embargo, en relación con el criterio de seguridad no se observó una relación positiva entre dosis y respuesta.

En los grupos tratados con apixaban el criterio primario de eficacia fue de un 7,3%, y en el grupo de control, de un 4,2%.

En relación con el criterio primario de seguridad, en los grupos tratados con apixaban fue de un 7,3%, y en el grupo control, de un 7,9%.

En base a este estudio, la dosis recomendada de apixaban para realizar estudios de fase III en pacientes con TVP y/o EP de fase aguda es de 10 mg b.i.d. durante la primera semana de tratamiento seguido de 5 mg b.i.d. Esta dosis se compara con el tratamiento convencional con enoxaparina y antivitamínicos K a un INR diana de 2,5^{2,3} durante 6 meses de tratamiento.

LY-517717

Este producto, licenciado por Lilly, es un inhibidor activo por vía oral del FXa (K_i 5-7 nM). Tiene una biodisponibilidad del 25-82% administrado por vía oral y una vida media de unas 25 h, por lo que hace que pue-

da administrarse una vez al día. Su eliminación, básicamente, es por vía gastrointestinal⁸.

Este producto se ha ensayado en estudios de fase II en búsqueda de dosis en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por recambio de prótesis total de cadera o rodilla.

YM 150

El YM 150 constituye un potente inhibidor del FXa (Ki de 31 nM) activo por vía oral y licenciado por Astellas. Por sus características farmacocinéticas se administra una sola vez al día. En modelos animales ha demostrado un potente efecto antitrombótico sin incrementar sustancialmente las complicaciones hemorrágicas⁹.

DU-176b

El DU-176b es un inhibidor potente activo por vía oral del FXa (Ki de 0,56 nM) licenciado por Daiichi San Kyō. En estudios en modelos animales ha mostrado una buena eficacia con un margen de seguridad óptimo. En dichos modelos animales se ha comprobado que este fármaco potencia el efecto del antiagregante plaquetario de la ticlopidina y del activador tisular del plasminógeno, lo que sugiere que la combinación de dichos productos con el DU-176b pueda ser clínicamente interesante.

En la actualidad están en marcha estudios de fase II de búsqueda de dosis en pacientes sometidos a cirugía por prótesis total de cadera⁹.

PRT 054021

El PRT 054021 es un inhibidor del FXa (Ki de 0,12 nM) activo por vía oral, con una biodisponibilidad del 47%, una vida media de 19 h y una excreción prácticamente total por la bilis.

El PRT 054021 se ha ensayado en un estudio de fase II de búsqueda de dosis en pacientes candidatos a artroplastia total de rodilla⁸.

Inhibidores indirectos de la trombina

Odiparcil

El odiparcil es un inhibidor indirecto de la trombina activo por vía oral; se trata del β-D-Xiloside, constituido fundamentalmente por glicosaminoglicanos (GAG) del tipo sulfato de dermatán. Estos GAG, y concretamente

el sulfato de dermatán, inhiben indirectamente a la trombina catalizando la reacción de inhibición entre el cofactor II de la heparina y la trombina¹.

Este producto se ha ensayado en animales y en un estudio de fase IIa, aleatorizado, controlado y con grupo placebo en pacientes sometidos a recambio total de prótesis de cadera. En realidad en el grupo placebo la profilaxis de ETV se realizó con botas de compresión neumática y posteriormente HBPM durante 7-10 días. El odiparcil se administró por vía oral en distintas dosis escalonadas desde 500 mg a 125 mg día. En los grupos tratados con odiparcil se observó una reducción de ETV, en el grupo con dosis de 125 mg/día la incidencia de ETV fue de un 5,26% (2/38) y en el grupo con dosis de 500 mg/día fue de 2,33% (1/43). En el grupo considerado placebo la incidencia fue de 7,41% (4/54).

No se observaron complicaciones hemorrágicas importantes ni incrementos de enzimas hepáticas superiores a tres veces los valores de referencia. No obstante un paciente tratado con odiparcil en dosis de 500 mg/día presentó una complicación hemorrágica mayor.

A la vista de estos resultados esperanzadores se están realizando estudios de búsqueda de dosis con un número suficiente de pacientes sometidos a cirugía ortopédica por prótesis total de rodilla.

Inhibidores directos de la trombina

Flovagatran

Se trata de una pequeña molécula sintética que inhibe el centro activo de la trombina de forma reversible, inicialmente se ha designado como TGN 255.

Este fármaco presenta un efecto inhibidor frente a la trombina, predecible y dependiente de la dosis después de ser administrado por vía endovenosa. Su vida media es corta. La eliminación de este producto es por vía no renal. Se ha administrado este fármaco a pacientes con insuficiencia renal y su farmacocinética ha sido idéntica a la de pacientes con función renal normal¹. Debido a esta propiedad de no eliminarse por vía renal, puede ser una alternativa para pacientes que precisen hemodiálisis y a la vez presenten trombocitopenia inducida por heparina.

Pegmusirudín

El pegmusirudín es una hirudina obtenida de forma recombinante y unida de forma covalente a dos moléculas de polietilenglicol (PEG) 5000. Esta modificación de la molécula de hirudina, denominada *PEG-hirudina* o *pegmusirudín*, tiene una vida media, administrada

por vía intravenosa, mucho más larga (unas 12 h) que la hirudina convencional (0,85-1,5 h) evaluada en sujetos con función renal normal. Cuando se administra por vía subcutánea, esta PEG-hirudina tiene una vida media de unas 20 h en personas con función renal normal¹.

Ximelagatran

Uno de los inhibidores directos de la trombina más ensayados en clínica ha sido el melagatran y el ximelagatran. El melagatran es un dipéptido modificado que reproduce la secuencia de aminoácidos que precede al punto de acción de la trombina sobre la cadena a del fibrinógeno. De esta manera, el melagatran inhibe el centro activo de la trombina de forma reversible e impide todas las funciones de la trombina.

El ximelagatran, un profármaco, es inactivo como inhibidor de la trombina, se absorbe rápidamente por vía oral y es metabolizado de forma rápida (1/2-1 hora) en melagatran, siendo predecible la concentración plasmática de melagatran. La biodisponibilidad del melagatran, después de haber sido administrado por vía oral en forma de ximelagatran, es de aproximadamente un 20%. La eliminación del melagatran tiene lugar por vía renal. La vida media de melagatran, administrado por vía oral en forma de ximelagatran, es de tres horas.

En la experiencia clínica, el ximelagatran se ha mostrado eficaz en la prevención de la enfermedad tromboembólica en cirugía ortopédica (recambio de prótesis de cadera y rodilla). También ha demostrado su eficacia en el tratamiento y la prevención secundaria de las recidivas tromboembólicas, después de un episodio agudo de TVP con o sin embolia pulmonar.

Se ha estudiado el ximelagatran en la profilaxis de embolismos cerebrales y periféricos en pacientes con fibrilación auricular. El estudio se realizó comparándolo con la warfarina (INR 2-3). También se ha estudiado en el SCA.

En los estudios donde se ha utilizado el ximelagatran a largo plazo (6-18 meses) se ha observado, en aproximadamente un 6% de los casos, un incremento de las transaminasas (ALT) tres veces por encima de los valores considerados normales. Dicho incremento de transaminasas suele presentarse a los 2-3 meses de tomar el ximelagatran; en la mayoría de casos vuelven a la normalidad a los 6 meses y en los casos en que se ha efectuado biopsia hepática no se ha observado ningún tipo de alteración específica.

No obstante, este fármaco no fue aprobado en Estados Unidos y fue retirado eventualmente del mercado por una potencial toxicidad hepática después de haberse ensayado en más de 30.000 pacientes sometidos a distintos ensayos clínicos.

Dabigatran etexilato

El dabigatran etexilato es un inhibidor directo y reversible de la trombina que se presenta en forma de profármaco activo por vía oral y que, en el tracto gastrointestinal y por acción de diferentes esterasas, se transforma en su forma activa, el dabigatran.

Como hemos indicado, la bioconversión del dabigatran etexilato en dabigatran activo tiene lugar en el tracto gastrointestinal; el producto entra en la vena porta en una combinación del profármaco y fármaco activo; en el hígado la bioconversión en fármaco activo se completa, y aproximadamente un 20% del producto se conjuga y se elimina por vía biliar. El sistema del P450 no interviene en el metabolismo del dabigatran etexilato, con lo que el riesgo de interacción fármaco-fármaco es baja.

Después de ser administrado por vía oral, el dabigatran etexilato tiene una biodisponibilidad del 6,5%.

El dabigatran es un potente inhibidor directo y competitivo de la trombina, no de estructura de pequeño péptido, que específicamente y de forma reversible inhibe a la trombina libre y la trombina unida a la fibrina del coágulo. Su acción sobre la trombina es altamente selectiva y superior a los inhibidores de serinproteasas (serpinas) fisiológicas.

Bajo el punto de vista farmacocinético, después de su administración oral, el dabigatran etexilato se absorbe rápidamente alcanzándose una concentración máxima a las 2-4 horas de su administración. La vida media de fármaco es aproximadamente de 8 h después de una administración única y de 14-17 h después de múltiples administraciones. La vida media del dabigatran es independiente de la dosis.

Alrededor del 80% del fármaco es eliminado de forma inalterada por vía renal; el resto se excreta por vía biliar. Debido a esta alta eliminación por vía renal, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/minuto).

La concentración máxima de dabigatran y el área bajo la curva son proporcionales a las dosis administradas, con lo que su perfil farmacocinético es lineal, y su efecto anticoagulante, predecible.

Como se ha especificado anteriormente, el dabigatran y sus metabolitos no son metabolizados ni interaccionan con el citocromo P450; por ello, el dabigatran tiene un bajo potencial de interacciones farmacológicas.

Por lo que hace referencia a la amiodarona, antiarrítmico potente, es un inhibidor potente de la proteína transportadora, glicoproteína P, que a su vez es un transportador del dabigatran etexilato.

Al administrar conjuntamente amiodarona con dabigatran etexilato, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y sus metabolitos no se vieron alterados. No obstante, el área bajo la curva y la concentración máxima de dabigatran aumentaron en un

60% y un 50% respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de acción.

La dosis de dabigatran debe reducirse a 150 mg/día cuando se administra conjuntamente con amiodarona.

El dabigatran etexilato se ha evaluado para tromboprolifaxis en pacientes candidatos a prótesis total de cadera y rodilla en estudios de fase II y fase III. También se ha evaluado el dabigatran en estudios de fase II, para la prevención del embolismo cerebral y periférico en pacientes con fibrilación auricular.

El estudio *BISTRO II* es un estudio extenso, multicéntrico, doble ciego, con grupos paralelos y de fase IIb. En este estudio se aleatorizaron 1.973 pacientes candidatos a una prótesis total de cadera o rodilla. Los pacientes en el brazo de dabigatran etexilato recibieron una de las cuatro dosis ensayadas (50 o 150 mg b.i.d., 300 mg/una vez al día y 225 mg b.i.d.); estas dosis se administraron entre 1 y 4 horas después del postoperatorio. Como grupo de control se administró enoxaparina 40 mg/día, iniciándose la dosis 12 h antes de la cirugía, y la duración del tratamiento fue de 6-10 días. Después de la realización de este estudio las dosis de dabigatran recomendada fueron de 150 y 220 mg/1 vez al día, empezando el primer día de postoperatorio (1-4 h después de cirugía) con la mitad de dosis de dabigatran (75 o 110 mg/día)⁹.

El estudio de fase III *RE-MODEL* incluyó a 2.076 pacientes candidatos a un recambio total de prótesis de rodilla.

Los resultados con relación a la eficacia mostraron un 37,7% (193/512) de eventos en el grupo de enoxaparina frente a un 36,4% (183/503) en el grupo de dabigatran de 220 mg/día, y de un 40,5% (213/503) en el grupo de dabigatran en dosis de 150 mg/día. Estas dos dosis de dabigatran etexilato fueron no inferiores a la enoxaparina, según el diseño del estudio de no inferioridad.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores no fueron diferentes significativamente en los tres grupos: 1,3% en el grupo de enoxaparina, 1,5% en el grupo de dabigatran de 220 mg/día y 1,3% en el grupo de dabigatran de 150 mg/día. Considerando las complicaciones mayores de sangrado más las complicaciones hemorrágicas clínicamente relevantes, las diferencias entre los grupos tampoco fueron significativas: 7,4% para el grupo de dabigatran 220 mg/día, 7,1% para el grupo de dabigatran de 150 mg/d y de 6,6% para el grupo de enoxaparina.

Los niveles de alanina-aminotransferasa (ALT) tres veces por encima de los valores considerados normales fueron de 2,8% para el grupo de dabigatran 220 mg/día, 3,7% para el grupo de dabigatran 150 mg/día y de un 4,0% para el grupo de enoxaparina¹⁰.

El dabigatran etexilato también se ha evaluado en pacientes candidatos a un reemplazo total de prótesis de cadera en el estudio *RE-NOVATE*. Éste es un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntri-

co y de no inferioridad frente al tratamiento habitual con enoxaparina.

En este estudio se incluyeron 3.494 pacientes candidatos a un recambio total de prótesis de cadera.

La conclusión de este estudio fue que el dabigatran etexilato administrado por vía oral fue igual de efectivo que la enoxaparina en la reducción del riesgo de ETV después de cirugía ortopédica por prótesis total de cadera con similar grado de seguridad¹¹.

El dabigatran etexilato, en la actualidad se está estudiando en estudios de fase III en la prevención del embolismo cerebral y sistémico en fibrilación auricular y en el tratamiento y prevención secundaria de la ETV.

Conclusiones

En general, los datos aportados de estudios realizados con inhibidores orales del FXa y con inhibidores de la trombina sugieren que tanto el FXa como la alfatrombina son dos excelentes dianas terapéuticas para diseñar fármacos con potente acción anticoagulante.

Así pues, en la actualidad no hay datos disponibles que demuestren que los inhibidores orales del FXa o los inhibidores orales de la trombina sean superiores los unos sobre los otros en términos de eficacia y seguridad. Es preciso estudios que comparen unos inhibidores frente a los otros en una misma entidad clínica y en distintas situaciones (prevención posquirúrgica, en cáncer, en tratamiento de fase aguda de ETV, etc.) para poder extraer conclusiones firmes en relación con su eficacia y seguridad.

Es probable que tales estudios no se realicen nunca, o se lleven a cabo después de muchos años tras la comercialización de estos productos.

Mientras se realizan estos estudios, es muy importante desarrollar programas paralelos, con buen diseño de estudios clínicos, con inhibidores del FXa e inhibidores de la trombina para prevenir y tratar la enfermedad tromboembólica venosa y arterial.

En relación con el problema de los antídotos para estos nuevos fármacos antitrombóticos, el tema permanece abierto, sin que se hayan encontrado, por el momento, antídotos específicos. La falta de antídotos es particularmente problemática para los fármacos con una vida media larga como el idraparinux. En esta dirección, el desarrollo de idraparinux biotinados abre una posibilidad de neutralizar su efecto con la avidina administrada por vía endovenosa. No obstante, hacen falta estudios que confirmen la efectividad y seguridad de la avidina para neutralizar al idraparinux biotinado.

Por lo que hace referencia a la posibilidad de aparición de nuevos efectos adversos, de forma tardía o en tratamientos de larga duración, la experiencia del ximelagatran en relación con su probable toxicidad he-

pática nos debe hacer tomar una postura muy cautelosa ante estos nuevos fármacos antitrombóticos.

Bibliografía

1. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs. *Chest* 2008; 133: 234S-256S.
2. Buller HR, Cohen AT, Davidson B, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. *N Engl J Med* 2007; 357: 1105-12.
3. Hérault JP, Cappelle M, Bemat A, et al. Effect of SanOrg 123781A, a synthetic hexadecasaccharide, on clot-bound thrombin an factor Xa in vitro and in vivo. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1959-65.
4. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misse-lwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-75.
5. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. www.thelancet.com. Published online June 25, 2008 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60880-6.
6. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-86.
7. Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 380-6.
8. Turpie AG. Oral direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1238-47.
9. Eriksson BJ, Dahl OE, Buller HR. 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.
10. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth A, Van Dijk CN, Frostick SP, Kalebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Buller HR, for the RE-MODEL study group. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85.
11. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth A, Van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Buller HR for the RE-NOVATE study group. *Lancet* 2007; 370: 949-56.

PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO CON INHIBIDORES ORALES DE LA TROMBINA Y DEL FACTOR Xa

M. MONREAL

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Introducción

Los nuevos anticoagulantes orales aprobados por la European Medicines Agency (EMA) o en desarro-

llo clínico (como dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) han demostrado una eficacia y seguridad no inferiores a las de enoxaparina en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) tras artroplastia de cadera o de rodilla, y cuentan con la ventaja de su administración por vía oral. En la prevención de la ETV posquirúrgica, un anticoagulante oral puede no suponer una ventaja clara durante los primeros días (mientras el paciente está ingresado) respecto a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Pero, una vez que el paciente es dado de alta hospitalaria, puede permitir mayor adherencia a la prolongación de la profilaxis durante 3 o 4 semanas. Además, los nuevos anticoagulantes no precisan ajustes en base al peso corporal, no interfieren con los alimentos ni con la mayoría de otros fármacos y no precisan ajustes de dosis en función de ninguna prueba biológica.

Farmacología

Los nuevos anticoagulantes actúan sobre el factor X activado (Xa) o sobre la trombina (IIa). Los inhibidores del factor Xa pueden actuar de forma indirecta (a través de la antitrombina), como fondaparinux, idraparinux y SSR126517; o directa, como rivaroxabán y apixabán. Por otra parte, dabigatrán inhibe de forma directa y reversible a la trombina¹.

El dabigatrán tiene un peso molecular de 471 dáltons, y es un inhibidor directo y reversible de la trombina². Se administra como profármaco (dabigatrán etexilato), que es rápidamente convertido por las esterasas intestinales en su metabolito activo, el dabigatrán. Esta conversión finaliza en el hígado, y aproximadamente el 20% del fármaco es metabolizado y excretado por el sistema biliar, mientras que el resto es eliminado intacto por el riñón. Su metabolización no depende del sistema del citocromo P450 y, por tanto, el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo³. El pico plasmático se alcanza dos horas después de su administración, y su vida media es de 8 horas cuando se administra una dosis única, y de 14 a 17 horas después de varias dosis⁴. Su administración prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), pero su efecto no es dependiente de la dosis ni afecta al tiempo de protrombina (TP), pero sí prolonga el tiempo de coagulación de ecarina en función de la dosis.

El rivaroxabán, por su parte, es un derivado de la oxazolidinona con un peso molecular de 436 dáltons, que inhibe de forma directa y selectiva al factor Xa⁵. Se absorbe en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 80% y no interacciona con la ingesta de alimentos. El pico plasmático de rivaroxabán se alcanza a las 3 horas, y su vida media es de 5 a 9 horas en jóvenes, y de 11 a 13 horas en ancian-

nos⁶. Su excreción es dual, ya que un tercio de la molécula se elimina intacta por el riñón con la orina y los dos tercios restantes se metabolizan en el hígado, eliminándose la mitad por la vía biliar al intestino y la otra mitad de la molécula metabolizada con la orina. Se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. El rivaroxabán prolonga el TP y el TTPA de forma dependiente de la dosis, aunque la inhibición del factor Xa es la mejor prueba de laboratorio para la monitorización de su actividad.

Experiencia clínica

Tanto el dabigatrán etexilato como el rivaroxabán han sido evaluados para la profilaxis tromboembólica en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera o de rodilla, y han sido los resultados de estos ensayos clínicos fundamentales los que han determinado la reciente aprobación de ambos productos para las indicaciones mencionadas por la EMEA.

Dabigatrán frente a enoxaparina en cirugía ortopédica mayor

En el ensayo clínico *RENOVATE* se aleatorizaron 3.494 pacientes sometidos a artroplastia total primaria de cadera para recibir 150 mg o 220 mg diarios (con una primera dosis de 75 o 110 mg respectivamente, administrada entre las 1 y 4 horas tras la finalización de la cirugía) de dabigatrán etexilato, o bien 40 mg de enoxaparina iniciada 12 horas antes de la cirugía y después diariamente durante 28-35 días⁸. La variable principal de eficacia se definió como la combinación de trombosis venosa profunda en la flebografía bilateral sistemática, embolia pulmonar y muerte por cualquier causa. No hubo diferencias significativas en la incidencia de dicha variable, como muestra la Tabla 1. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la variable secundaria (la suma de embolia pulmonar no fatal, trombosis venosa proximal y muerte relacionada con la ETV), ni en la incidencia de hemorragias graves.

En el ensayo clínico *RE-MODEL* se aleatorizaron 2.076 pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla para recibir también 150 o 220 mg diarios de dabigatrán etexilato (con la misma posología que en el estudio anterior), o 40 mg de enoxaparina también desde 12 horas antes de la cirugía, durante 6-10 días⁹. No hubo diferencias significativas en la variable principal de eficacia ni en la secundaria (cuyas definiciones coinciden con las del estudio *RENOVATE*), ni en las hemorragias graves, como muestra la Tabla 1.

Las dos dosis estudiadas de dabigatrán (220 y 150 mg) han probado una eficacia y seguridad similar a

Tabla 1. Principales resultados de los ensayos que comparan dabigatrán con enoxaparina

Estudios	Variable principal de eficacia	Variable secundaria de eficacia	Hemorragias graves
RE-NOVATE (prótesis de cadera)			
· Dabigatrán 220 mg	6,0% (0,96%)	3,1%	2,0%
· Dabigatrán 150 mg	8,6% (0,86%)	4,3%	1,3%
· Enoxaparina 40 mg	6,7% (0,35%)	3,9%	1,6%
RE-MODEL (prótesis de rodilla)			
· Dabigatrán 220 mg	36,4% (0,14%)	2,6%	1,5%
· Dabigatrán 150 mg	40,5% (0,57%)	3,8%	1,3%
· Enoxaparina 40 mg	37,7% (1,3%)	3,5%	1,3%

Entre paréntesis: porcentaje de trombosis sintomáticas.

'Variable principal de eficacia': combinación de trombosis venosa profunda en la flebografía sistemática, embolia pulmonar y muerte por cualquier causa.

'Variable secundaria de eficacia': suma de embolia pulmonar no fatal, trombosis venosa proximal y muerte relacionada con la ETV.

'Hemorragias graves': hemorragia clínicamente relevante asociada con: 1) descenso de más de 2 g/dL de hemoglobina; 2) hemorragia que requiere transfusión de, al menos, dos unidades de sangre o concentrados de hemáties; 3) hemorragia mortal, retroperitoneal, intracaneal, ocular o del canal medular; o 4) que requiera suspender el tratamiento, o que precise de una reintervención.

enoxaparina, lo cual permite una flexibilidad de dosis utilizando la dosis inferior (75 mg al inicio y 150 mg en la dosis total diaria) en aquellos pacientes que puedan muestran mayor tendencia a incrementar los niveles plasmáticos.

Rivaroxabán frente a enoxaparina en cirugía ortopédica mayor

En el ensayo clínico *RECORD-1* se aleatorizaron 4.541 pacientes intervenidos de artroplastia primaria de cadera para recibir 10 mg de rivaroxabán por vía oral una vez al día, entre las 6 y las 8 horas después del final del acto operatorio, o bien 40 mg de enoxaparina subcutánea, iniciada 12 horas antes de la intervención y con la siguiente dosis administrada entre 6 y 8 horas tras el cierre de la herida, continuando con las mismas dosis cada 24 horas, durante una media de 35 días¹⁰. El rivaroxabán redujo significativamente tanto la variable principal de eficacia (compuesta de trombosis venosa profunda en la flebografía bilateral sistemática, embolia pulmonar no mortal o muerte por cualquier causa) respecto de enoxaparina: del 3,7% al 1,1% (p < 0,001), como la secundaria (mismas variables que en los ensayos de dabigatrán): del 2,0% al 0,2% (p < 0,001), tal como muestra la Tabla 2. La incidencia de hemorragia grave en ambos grupos no fue estadísticamente distinta.

En el ensayo clínico *RECORD-3* se aleatorizaron 2.531 pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla para recibir 10 mg al día de rivaroxabán oral administrado a las 6-8 horas tras la finalización de la

Tabla 2. Principales resultados de los ensayos que comparan rivaroxaban con enoxaparina

Estudios	Variable principal de eficacia	Variable secundaria de eficacia	Hemorragias graves
RECORD-1 (prótesis de cadera)			
· Rivaroxaban 10 mg	1,1%* (0,3%)	0,2%†	0,3%
· Enoxaparina 40 mg	3,7% (0,5%)	2,0%	0,1%
RECORD-3 (prótesis de rodilla)			
· Rivaroxaban 10 mg	9,6%* (0,7%)	1,0%‡	0,6%
· Enoxaparina 40 mg	18,9% (2,0%)	2,6%	0,5%

Entre paréntesis: porcentaje de trombosis sintomáticas.

Comparaciones entre pacientes: * $p < 0,05$; † $p < 0,01$; ‡ $p < 0,001$.

'Variable principal de eficacia': combinación de trombosis venosa profunda en la flebografía sistemática, embolia pulmonar y muerte por cualquier causa.

'Variable secundaria de eficacia': la suma de embolia pulmonar no fatal, trombosis venosa proximal y muerte relacionada con la ETV.

'Hemorragias graves': hemorragias mortales, que afecten un órgano crítico o que requiriesen reintervención, así como hemorragias clínicamente evidentes fuera de la zona quirúrgica y asociadas con un descenso de más de 2 g/dL de hemoglobina, o que requirieran transfusión de, al menos, dos unidades de sangre.

cirugía o 40 mg de enoxaparina subcutánea, iniciada 12 horas antes de la cirugía y con la siguiente dosis administrada entre 6 y 8 horas tras el cierre de la herida, continuando con una dosis diaria entre 10 y 14 días¹¹. La variable principal de eficacia ocurrió en el 9,6% y el 18,9%, respectivamente (Tabla 2), con una reducción relativa del riesgo del 49% ($p < 0,001$). La variable secundaria de eficacia ocurrió en el 1,0% y el 2,6%, respectivamente ($p = 0,01$). Nuevamente, la incidencia de hemorragia grave no fue estadísticamente diferente (0,6% frente a 0,5%).

Por último, ambos fármacos son seguros también para el conjunto de efectos adversos, tanto en cuanto a la posible afectación hepática como a posibles efectos adversos cardiovasculares de otro tipo.

Limitaciones

1. Anestesia regional. La administración de fármacos anticoagulantes puede entrar en conflicto con la realización de técnicas anestésicas regionales, en las que es imprescindible el mantenimiento de la integridad hemostática. Por ello, se han desarrollado protocolos de seguridad que permiten la tromboprofilaxis con máxima eficacia y la realización de las técnicas anestésicas regionales con la máxima seguridad, basados tanto en el fármaco empleado como en la dosis y el momento en que se realiza su administración¹². En el momento actual, ni el dabigatrán ni el rivaroxabán poseen suficiente evidencia como para poder establecer unas recomendaciones óptimas en la realización concomitante de las técnicas de anestesia regional con seguridad. Pero es necesario distinguir las siguientes situaciones:

a. *Anestesia subaracnoidea de punción única:* Es posible el empleo de cualquiera de ellos en el protocolo habitual, tras la realización de una punción subaracnoidea única, sin catéter permanente, no traumática ni repetida.

b. *Anestesia peridural con catéter permanente:* Se desaconseja el empleo de dabigatrán si la técnica empleada conlleva la colocación de catéter permanente para analgesia en el postoperatorio. Para la administración de rivaroxabán, se establecen unos tiempos de seguridad teóricos descritos en su ficha técnica de 18 horas para la retirada del catéter desde la administración de la última dosis del fármaco, y al menos 6 horas desde esta maniobra hasta la siguiente dosis.

2. Pesos extremos y edad avanzada. No es necesario el ajuste de dosis de dabigatrán en pacientes con pesos corporales extremos (< 50 kg o > 110 kg), pero se recomienda una monitorización clínica estrecha (en busca de signos de sangrado o anemia) durante el tratamiento. En personas mayores de 75 años se recomienda reducir la dosis a 150 mg, ya que esta dosis ha demostrado también eficacia y seguridad. El rivaroxabán no requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos o con pesos corporales extremos.

3. Insuficiencia renal. Cerca del 80% del dabigatrán circulante se excreta por los riñones. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 mL/min), la experiencia clínica es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. Por ello, se recomienda disminuir la dosis de dabigatrán en estos pacientes a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg, y está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. No es necesario un ajuste de dosis de rivaroxabán en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave debe usarse con precaución, y no se recomienda su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 15 mL/min.

4. Administración concomitante de alimentos o fármacos. El consumo de alcohol y el hábito tabáquico no modifican la farmacocinética del dabigatrán. Debe utilizarse la dosis de 150 mg de dabigatrán en pacientes que reciben amiodarona. Debe determinarse el valor de las ALT antes de una intervención quirúrgica, y está contraindicado el uso de dabigatrán en caso de enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. También está contraindicado el uso concomitante de quinidina, y debe darse con precaución si se administra verapamilo, claritromicina o rifampicina. No se recomienda el uso concomitante de dabigatrán con clopidogrel y antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa. No se observaron interacciones con diclofenaco, pero al usar antiinflamatorios no esteroideos de semivida

de eliminación de más de 12 horas se recomienda una estrecha vigilancia en busca de signos de hemorragia.

El rivaroxabán puede usarse (con precaución) en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (*Child Pugh B*), pero está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Tampoco se aconseja su uso en pacientes tratados con inhibidores del citocromo CYP 3A4 o la glicoproteína P, como los antimicóticos azólicos (ketokonazol) y los inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir). También debe tenerse precaución al administrar rivaroxabán con naproxeno, ácido acetilsalicílico o clopidogrel.

Bibliografía

- Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1843-53.
- Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs* 2008; 68: 1699-709.
- Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386-99.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285-95.
- Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem* 2005; 48: 5900-8.
- Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehisdorf 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.
- Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S, et al. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem* 2007; 50: 5339-56.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2007; 370: 949-56.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *New Engl J Med*, 2008; 358: 2765-75.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *New Engl J Med* 2008; 358: 2776-86.
- Llau JV, De Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, Torres LM. Anticlotting drugs and anaesthetic and analgesic techniques: an update of the safety recommendations. *Eur J Anaesth* 2007; 24: 287-98.

PREVENCIÓN DE LA EMBOLIA DE ORIGEN CARDIACO CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

P. DOMÈNECH, E. PINA, J. PERIS, E. ROSSELLÓ

Unidad de Trombosis y Hemostasia.

Hospital Universitario de Bellvitge.

L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

La incidencia anual de accidente vascular cerebral (AVC) debido a embolismo de origen cardiaco oscila entre un 1,9% y un 18,2% de los pacientes afectados de fibrilación auricular que no están anticoagulados, en función de los factores de riesgo de embolismo asociados. Presentar insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus, hipertensión arterial y/o edad superior a 74 años aumenta el riesgo de tromboembolismo. El factor más determinante de embolismo en estos pacientes son los antecedentes de accidente vascular cerebral isquémico establecido (ICTUS) o transitorio (AIT).

La anticoagulación con fármacos antivitaminas K (AVK) a dosis ajustada es capaz de reducir en un 68% (IC 95% 50-79) la incidencia de embolismos¹. Este beneficio es netamente superior al de administrar aspirina, que solo previene un 21% de los accidentes (IC 95% 0-38). La superioridad de los AVK frente a aspirina está claramente establecida; un metanálisis concluye que los AVK reducen el riesgo de embolismo en los pacientes afectados de fibrilación auricular en un 52% (IC 95% 37-63) frente a aspirina. La ACCP¹ recomienda, en la 8ª edición de las guías de tratamiento anti-trombótico, la anticoagulación con AVK (INR 2-3) en los pacientes con fibrilación no valvular y ≥ 2 factores de riesgo de embolismo o con antecedentes cardioembólicos (riesgo de embolismo $\geq 4\%$ pacientes-años); *sugiere* la anticoagulación en los que presentan un solo factor de riesgo (riesgo de embolismo 2,8% pacientes-años; IC 95% 2,0-3,8), y *recomienda* la aspirina en aquellos que no presentan factores de riesgo asociados (riesgo de embolismo 1,9% pacientes años; IC 95% 1,2-3,0). Esta última recomendación se basa en el hecho de que el riesgo hemorrágico derivado del tratamiento con AVK en este grupo de pacientes excedería el beneficio en reducción de eventos cardioembólicos. El incremento del riesgo de hemorragia mayor² debido a la anticoagulación con AVK en pacientes afectados de fibrilación es pequeño aunque no despreciable (0,3-0,5% anual). El incremento en hemorragia cerebral, el evento hemorrágico grave que con mayor frecuencia se asocia a muerte o secuela invalidante, es de un 0.2% anual. Mucho más frecuentes son las hemorragias menores. Aunque a menudo menospreciadas por diversos autores, con frecuencia tienen una

repercusión importante en la calidad de vida del paciente. Otros aspectos que también repercuten en ésta, y derivados de la poca predictabilidad, de la variabilidad intra e interindividual y de la lentitud en el inicio y en la finalización de la actividad de los AVK, son la necesidad de monitorización periódica, la necesidad de realizar terapias “puente” ante la indicación de procedimientos cruentos, la necesidad de recurrir a tratamientos combinados con fármacos de inicio de actividad rápido (fundamentalmente heparinas de bajo peso molecular) en la fase inicial del tratamiento, o la necesidad de practicar controles muy frecuentes durante el periodo de “tanteo” en esta fase.

Con el objetivo de aumentar la eficacia, aumentar la seguridad y mejorar la calidad de vida de los pacientes en riesgo de embolismo cardiogénico debido a fibrilación auricular se están estudiando nuevas estrategias antitrombóticas.

Nuevos esquemas terapéuticos basados en antiagregación plaquetar no han demostrado hasta ahora ser una buena alternativa a los AVK. La eficacia del clopidogrel³ (75 mg/d) en pacientes con fibrilación auricular y ≥ 2 factores de riesgo, y con imposibilidad de administrar AVK, es limitada (RR de AVC frente a placebo 0,72; IC 95% 0,62-0,83) y asociada a un incremento del riesgo de hemorragia mayor (RR 1,57; IC 95% 1,29-1,92). La asociación de aspirina (75-100 mg) al clopidogrel⁴ ha demostrado ser menos eficaz que los AVK (INR 2-3) en pacientes con ≥ 1 factores de riesgo. La incidencia anual de embolia, infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte vascular en pacientes con terapia antiagregante combinada es de 5,6%, netamente superior a la observada en pacientes en tratamiento con AVK (3,93%; $p = 0,0003$).

Otra opción probada es la basada en fármacos de administración parenteral, de vida media prolongada y sin necesidad de monitorización. Idraparinux, un pentasacárido sintético de vida media prolongada, administrado a 2,5 mg semanales fue comparado a AVK (INR 2-3) en el estudio randomizado y abierto AMA-DEUS⁵. Fueron incluidos pacientes con fibrilación auricular y riesgo elevado de embolismo. El estudio hubo de ser interrumpido antes de la finalización y tras el reclutamiento de 4.576 pacientes por exceso de hemorragias clínicamente relevantes (CR). Tras un seguimiento medio de 10,7 meses, se evidenció una leve reducción en la incidencia de embolismos (0,9% vs. 1,3% pacientes-años; $p = 0,007$) a costa de un incremento importante de las hemorragias CR (19,7% vs. 11,3% pacientes-años; $p < 0,0001$) y de la hemorragia cerebral (1,15 vs. 0,4%; $p = 0,007$). Los factores asociados a hemorragia más determinantes fueron la insuficiencia renal y la edad avanzada. Actualmente está en desarrollo el estudio BOREALIS, con un diseño doble ciego y usando una modificación de la molécula, el idraparinux biotinilado. Éste se desarrolló con la finalidad de dispo-

ner de un antídoto de acción completa e inmediata, la avidina. Sin embargo datos recientes evidencian que a medida que aumenta el periodo de tratamiento, la duración de la actividad del fármaco aumenta y la capacidad de reversión de la anticoagulación mediante avidina disminuye.

Los nuevos fármacos anticoagulantes, de administración oral y sin necesidad de monitorización parecen las opciones más prometedoras.

La molécula de la que hasta hace poco se poseía más información es el ximelagatran. Tras ser absorbido es rápidamente transformado en la forma activa melagatran. Se trata de un inhibidor específico de la trombina, con una vida media de 5 h. Se realizaron dos estudios fase III, los SPORTIF III y SPORTIF V, en pacientes afectos de fibrilación auricular y ≥ 1 factor de riesgo. El ximelagatran fue administrado a dosis fija, y como comparador se administraron AVK a dosis ajustada (INR 2-3). Mientras que el SPORTIF III se realizó en abierto, el SPORTIF V tenía un esquema doble ciego. La valoración acumulada de ambos estudios⁶, incluyendo un total de 7.329 pacientes con un seguimiento medio de 18,5 meses, reportó los siguientes datos: sin diferencia en la incidencia de embolismos (1,62% vs. 1,65% pacientes-años en los grupos ximelagatran y AVK respectivamente; $p=0,94$), leve y no significativa menor incidencia de hemorragias mayores en el grupo ximelagatran (1,88% vs. 2,46% pacientes-años; $p = 0,054$), y leve aunque significativa reducción de las hemorragias totales en este grupo (31,7% vs. 38,7% pacientes-años; $p < 0,0001$). Evidencias de hepatotoxicidad grave provocaron el rechazo de este fármaco por parte de organismos competentes.

Otro anticoagulante del que se posee información publicada es el dabigatran etexilato. Al igual que el ximelagatran, se trata del profármaco de administración oral cuya forma activa, el dabigatran, posee una actividad antitrombínica directa. Tras ser absorbido y rápidamente transformado en dabigatran, alcanza en breve el efecto máximo (T_{max} : 2 h). Posee una vida media de 14-17 horas, siendo eliminado por vía renal el 80%. Su biodisponibilidad tras la administración oral es baja (6,5%) aunque muy estable y poco interferible por fármacos o alimentos. Actualmente dabigatran está comercializado en Europa con el nombre de Pradaxa y con la indicación de profilaxis tromboembólica venosa (TEV) en cirugía ortopédica de cadera y de rodilla, en base a evidencia de no-inferioridad frente a enoxaparina. Se ha detectado un efecto potenciador por parte de la amiodarona indicándose, en los pacientes tratados con dabigatran como profilaxis TEV, reducciones en la dosis del mismo. En fibrilación auricular el estudio fase II PETRO⁷ fue realizado sobre 502 pacientes. Las ramas de dabigatran recibieron 50 mg, 150 mg o 300 mg dos veces al día (bid) en asociación o no a aspirina. El comparador fue AVK a dosis ajustada (INR 2-3). Se de-

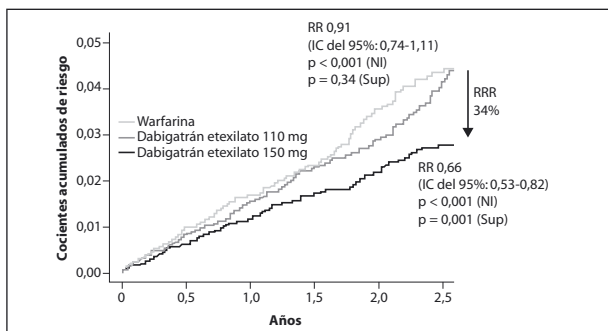


Figura 1. Estudio RE-LY: Riesgo acumulado de accidente embolígeno (ICTUS y embolismo sistémico).

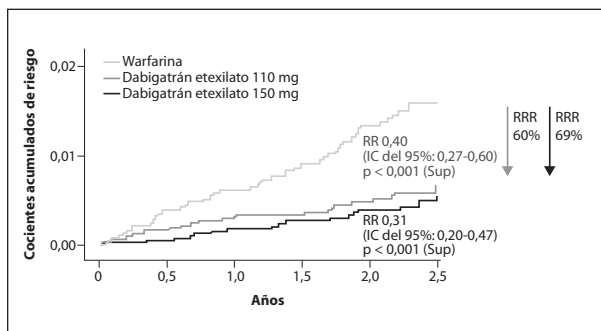


Figura 2. Estudio RE-LY: Riesgo acumulado de hemorragia cerebral.

tectaron accidentes tromboembólicos únicamente en la rama de 50mg bid de dabigatran. La incidencia de eventos hemorrágicos también fue dosis-dependiente. Únicamente se observaron hemorragias mayores en los pacientes que recibieron la dosis máxima y asociada a aspirina. Los accidentes clínicamente relevantes aumentaron gradualmente a medida que se incrementaba la dosis y si se asociaba aspirina. No se observaron signos de hepatotoxicidad severa debidos a dabigatran tras un seguimiento de 3 meses. En agosto de 2009 acaban de comunicarse los resultados del estudio fase III RE-LY⁸. Se trata de un estudio parcialmente abierto desarrollado sobre dos ramas de dabigatran (110 mg o 150 mg bid) frente a AVK (INR 2-3). Se reclutaron 18.113 pacientes afectados de fibrilación auricular que presentaban como mínimo un factor de riesgo tromboembólico añadido y fueron seguidos una media de dos años. El criterio primario de eficacia, embolia sistémica + ICTUS, ocurrió en un 1,69% en el grupo warfarina, en un 1,53% en el grupo dabigatran 110 mg bid y en un 1,11% en el 150 mg bid. Este último grupo evidenciaba superioridad significativa en eficacia respecto al grupo warfarina (RR 0,66; IC95% 0,53-0,82) (Figura 1). Las cifras de hemorragia mayor para los grupos warfarina, dabigatran 110 mg bid y dabigatran 150mg bid fueron las siguientes: 3,36%, 2,71% y 3,11%. El grupo dabigatran 110 mg bid era significativamente más seguro que el warfarina (RR 0,80; IC 95% 0,69-0,93). Extraordinariamente llamativa fue la reducción de la incidencia de hemorragia cerebral en las dos ramas de dabigatran (0,12% 110 mg bid; p < 0,001 y 0,10% 150 mg bid; p < 0,001) respecto de la rama warfarina (0,38%) (Figura 2).

Otras 2 moléculas poseen estudios fase III en desarrollo en fibrilación auricular. Se trata de los inhibidores directos y específicos del factor Xa rivaroxaban y apixaban, ambos de administración oral. En ambos casos las dosis elegidas lo han estado en base a resultados de estudios fase II en el ámbito del tratamiento del tromboembolismo venoso.

Rivaroxaban, presenta la T_{max} a las 2-4 h y una vida media de 9 h, siendo algo mayor en pacientes de edad avanzada (12 h). La biodisponibilidad es muy elevada, detectándose escasas interacciones con fármacos o alimentos. Se elimina como compuesto activo por vía renal en un 30%, siendo dos terceras partes metabolizadas por el hígado. Rivaroxaban está comercializado en Europa con el nombre de Xarelto y con la indicación de profilaxis tromboembólica venosa (TEV) en cirugía ortopédica de cadera y de rodilla en base a cuatro estudios fase III que evidencian superioridad frente a enoxaparina. En fibrilación auricular el estudio fase III ROCKET (NCT004403767) tiene previsto reclutar 14.000 pacientes con ≥ 1 factor de riesgo tromboembólico. Se trata de un doble ciego de rivaroxaban 20mg una vez al día (qd) frente a AVK (INR 2-3). En el estudio EINSTEIN⁹, un fase II en pacientes afectados de trombosis venosa profunda, no se evidenció una relación dosis-eficacia entre las ramas de tratamiento de 20 md, 30 mg y 40 mg qd. Tampoco se detectó aumento del riesgo hemorrágico con el incremento de la dosis del fármaco.

Apixaban, también de inicio rápido de actividad (T_{max} 3h), presenta una vida media cercana a 12 h. Es eliminado en un 70% por vía hepatobiliar, siendo la eliminación renal de un 25%. La biodisponibilidad es aproximadamente del 50%. El estudio fase III, doble ciego, ARISTOTLE (NCT 00412984) se desarrolla también en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo. Compara apixaban 5 mg bid frente a AVK y está planificado para reclutar 15.000 pacientes. En el estudio fase II en tratamiento del TEV para elegir dosis¹⁰, no se demostró relación dosis-eficacia ni dosis-riesgo hemorrágico entre 5 mg y 10 mg bid.

El panorama de futuro en la profilaxis tromboembólica en pacientes afectados de fibrilación auricular es esperanzador. Dabigatran ha demostrado ser más seguro que warfarina a 110 mg bid, más eficaz que warfarina a 150 mg bid y ambas dosis se han acompañado de una reducción drástica de hemorragias cerebrales.

Las expectativas sobre los otros compuestos son interesantes, con la apuesta de rivaroxaban por una dosis diaria única, y con apixaban, fármaco que se ve menos afectado que otros por la insuficiencia renal. Además la calidad de vida de los pacientes, pudiéndose desvincular de la necesidad de monitorización, con escasos problemas de variabilidad por interacciones con fármacos o con alimentos, y con resolución mucho más sencilla de los inicios o las reversiones, mejorará notablemente. Quizá algunos de los problemas “nuevos” a los que deberemos enfrentarnos son como garantizar una buena adherencia de los pacientes al tratamiento o como minimizar el riesgo de error medicamentoso.

Bibliografía

1. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GYH, Manning WJ. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Chest* 2008 133:546S-592S
2. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. *Chest* 2008 133:257S-298S
3. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12
4. The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360
5. Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, Cohen AT, Crijns H, Davidson BL, Halperin J, Hankey G, Levy S, Pengo V, Prandoni P, Prins MH, Tomkowski W, Torp-Pedersen C, Wyse DG. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371:315-21
6. Diener HC; Executive Steering Committee of the SPORTIF III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the SPORTIF III and V studies. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:279-93
7. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. 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.
8. 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; 361: 1139-51.
9. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, Misselwitz F, Raskob G, Schellong S, Segers A; Einstein-DVT Dose-Ranging Study Investigators. 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 Sep 15;112:2242-7
10. Buller HR. A dose finding study of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis—The Botticelli Investigators. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl):abstract O-S-003