



Preguntas y respuestas en farmacología

Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa

New oral anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism

Montserrat Bosch Ferrer^{a,*} y Pilar Lalueza Broto^b

^a Fundació Institut Català de Farmacologia, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de octubre de 2009

Aceptado el 20 de octubre de 2009

On-line el 31 de diciembre de 2009

Pregunta

¿Qué aportan los nuevos anticoagulantes orales en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en cirugía ortopédica?

Respuesta

La ETV, que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP), es frecuente y grave. Datos recientes indican que en España la incidencia de ETV es de 103 por cada 100.000 habitantes, con una mortalidad hospitalaria del 11,6% en los pacientes con TEP¹. Los pacientes a los que se les realiza artroplastia de cadera o rodilla o cirugía por fractura de cadera se consideran de riesgo muy elevado de ETV, con un riesgo absoluto de TVP de un 40-80%². La tromboprolifaxis con heparinas de bajo peso molecular reduce el riesgo de ETV y la mortalidad por TEP, y se consideran actualmente de elección, según las principales guías de práctica clínica^{2,3}.

La búsqueda del anticoagulante ideal es uno de los campos de investigación más activos en los últimos años en diferentes situaciones clínicas. Se intenta desarrollar fármacos que reúnan las siguientes características: administración oral, eficaces para reducir la ETV y con bajo riesgo de hemorragia, con una cinética predecible, que no requiera vigilancia de la coagulación ni del recuento de plaquetas, ni sea necesario ajustar la dosis, con un amplio margen terapéutico, una baja interacción con fármacos, un coste adecuado y que disponga de antídoto⁴.

Con estos objetivos, se han desarrollado inhibidores más específicos de algunos factores de la coagulación, como del factor x activo (FXa) o la trombina. El *fondaparinux* es un inhibidor indirecto del FXa, pero se administra por vía parenteral, tiene una semivida de eliminación larga y requiere ajuste de dosis según la función renal. Algunos inhibidores directos de la trombina están autorizados en indicaciones concretas, como *lepirudina* en la trombocitopenia inducida por heparina y la *bivalirudina* en pacientes con síndrome coronario agudo a los que se les realizan procedimientos de revascularización coronaria percutánea⁵.

Recientemente, se han comercializado 2 nuevos anticoagulantes de administración oral para la prevención de la ETV en adultos a los que se les realiza artroplastia programada de cadera o rodilla: el *dabigatrán* etexilato (Pradaxa[®]), que es un inhibidor directo y reversible de la trombina, y el *rivaroxabán* (Xarelto[®]), que es un inhibidor directo del FXa.

Inhibición directa de la trombina: dabigatrán

El *dabigatrán* etexilato es un profármaco que se metaboliza a su metabolito activo dabigatrán tras su administración oral. Se administran 110 mg de 1 a 4 h tras la cirugía y después 220 mg/día. En pacientes mayores de 75 años, con insuficiencia renal (IR) moderada o los tratados con amiodarona, se recomienda la mitad de la dosis (75 mg tras cirugía y después 150 mg al día). Se excreta, sobre todo, en orina como dabigatrán; está contraindicado en caso de IR grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). El dabigatrán no se metaboliza mediante el citocromo P450 (CYP), pero es un sustrato de la glucoproteína P, por lo que puede interactuar con los inhibidores de este transportador (está contraindicado en los pacientes tratados con quinidina, hay que reducir la dosis en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mb@icf.uab.es (M. Bosch Ferrer).

los tratados con amiodarona y se recomienda precaución cuando se administra con verapamilo o claritromicina).

Para la prevención de la ETV en cirugía ortopédica, el dabigatrán ha mostrado una eficacia no inferior a la enoxaparina. En los ensayos clínicos en pacientes a los que se les realiza artroplastia de la cadera (RE-NOVATE)⁶ y artroplastia de la rodilla (RE-MODEL)⁷, no hubo diferencias significativas entre dabigatrán y enoxaparina en la variable principal de eficacia ni en las variantes clínicas relevantes. En el estudio RE-MOBILIZE⁸ en pacientes a los que se les realiza artroplastia de la rodilla, el dabigatrán mostró una eficacia inferior a la pauta de enoxaparina utilizada en Estados Unidos (30 mg/12 h).

Estos ensayos forman parte de un ambicioso programa de desarrollo de dabigatrán, con 8 ensayos clínicos y más de 34.000 pacientes, entre los que se incluye la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular⁹, el tratamiento de la ETV aguda, la prevención secundaria de la ETV y el tratamiento del síndrome coronario agudo.

La hemorragia es la principal preocupación, sobre todo cuando los anticoagulantes se utilizan tras la cirugía, y no se dispone de antídoto en caso de hemorragia grave. En los principales estudios, no se observan diferencias significativas en la incidencia de hemorragias graves; la hemorragia grave y clínica se produce en un 6–6,2% con dabigatrán frente a un 5% con enoxaparina en artroplastia de la cadera y en un 7,4–8,1% con dabigatrán frente a un 6,6% con enoxaparina en artroplastia de la rodilla^{6,7}.

Los efectos adversos frecuentes son dispepsia, náuseas, vómitos, fiebre y estreñimiento. No se requiere una vigilancia habitual, pero se recomienda determinar la función hepática antes de iniciar el tratamiento, ya que el dabigatrán está contraindicado en caso de hepatopatía asociada a coagulopatía. En los ensayos se observa que la secreción de la herida quirúrgica es más frecuente con dabigatrán (7%) que con enoxaparina (4,7%).

El ximelagatrán, el primer inhibidor directo de la trombina de administración oral, se comercializó en varios países de la Unión Europea para la prevención de la ETV en cirugía ortopédica, pero en el 2006 se retiró a causa del riesgo de hepatotoxicidad. Los resultados del ensayo RE-LY, con un seguimiento medio de 2 años, no han mostrado un aumento de la hepatotoxicidad en los pacientes tratados con dabigatrán⁹.

Inhibición directa del FXa: rivaroxabán

La administración de rivaroxabán se inicia de 6 a 8 h tras la intervención con 10 mg por vía oral, y después se sigue con la misma dosis al día durante 5 semanas en artroplastia de la cadera o 2 semanas en artroplastia de la rodilla. Dado que se metaboliza mediante el CYP3A4, puede interactuar con los inhibidores potentes de esta enzima, como antifúngicos imidazólicos e inhibidores de la proteasa, y está contraindicada su administración concomitante. Se recomienda precaución cuando se administra junto con inductores potentes del CYP3A4, como rifampicina, fenitoína carbamacepina o fenobarbital. En caso de hemorragia grave, no se dispone de un antídoto específico.

En 4 ensayos clínicos fase III se ha evaluado la eficacia de rivaroxabán frente a enoxaparina para la prevención de la ETV en cirugía ortopédica. En pacientes a los que se les realizó artroplastia de la cadera (RECORD1¹⁰ y RECORD2¹¹) y artroplastia de la rodilla (RECORD3¹² y RECORD4¹³), el tratamiento con rivaroxabán se asoció a una menor incidencia de TVP, aunque no hubo diferencias en la mortalidad ni en la incidencia de TEP. En el estudio RECORD2, la duración del tratamiento con enoxaparina fue inferior (10–14 días) que con rivaroxabán (31–39 días), por lo que informó poco sobre la eficacia relativa de los 2 tratamientos, y en el RECORD4, con dosis de enoxaparina de 30 mg 2 veces al día,

las diferencias entre ambos tratamientos no eran significativas; todo ello dificultó su interpretación. Estos ensayos también forman parte de un programa de desarrollo de rivaroxabán, con un total de más de 50.000 pacientes, en el que se incluyen, además, estudios para la prevención de la ETV en pacientes médicos hospitalizados, el tratamiento de la ETV, la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular y la prevención secundaria en el síndrome coronario agudo.

Aunque no se observaron diferencias significativas en la incidencia de hemorragia, el grupo tratado con rivaroxabán presentó un ligero aumento del número de hemorragias, sobre todo los pacientes obesos o muy delgados. La hemorragia grave se produjo en un 0,3–0,6% en el grupo de rivaroxabán frente a un 0,1–0,5% en el grupo de enoxaparina. La hemorragia menos grave, pero clínicamente relevante, también fue más frecuente con rivaroxabán. La incidencia de otros efectos adversos fue similar. Aunque el rivaroxabán puede aumentar las concentraciones de enzimas hepáticas, no se ha registrado la hepatotoxicidad asociada al ximelagatrán.

En el estudio RECORD2¹¹, además, se registró un ligero aumento de morbilidad cardiovascular en el grupo tratado con rivaroxabán al retirar el fármaco (5 pacientes; el 0,4% con rivaroxabán frente a 0 pacientes con enoxaparina). Aunque los autores atribuyen este efecto al azar ya que no se reproduce en los demás estudios, se plantean dudas sobre un posible efecto de activación de rebote de la coagulación.

En los estudios se ha registrado un aumento de la creatinina en los pacientes tratados con rivaroxabán (8,5%) frente a los tratados con enoxaparina (6,6%). Se recomienda prudencia en caso de IR, y está contraindicado en pacientes con IR grave. Como con dabigatrán, también se ha observado una mayor incidencia de secreción de la herida quirúrgica con rivaroxabán (2,8%) frente a enoxaparina (2%), aunque no se sabe si ello se traduce en una mayor frecuencia de complicaciones posquirúrgicas. Dado que el rivaroxabán tiene una estructura química similar a la de linezolid, plantea dudas sobre una posible toxicidad mitocondrial con riesgo de acidosis láctica.

Dudas e incertidumbres

La extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos a la población general de los candidatos a una prótesis total de la cadera o de la rodilla es difícil, porque se incluye relativamente a pocos pacientes de edad avanzada o con IR, 2 factores que aumentan mucho el riesgo de hemorragia grave. Para el dabigatrán, sólo un 6% de los pacientes tenía una IR moderada (30–50 ml/min), menos del 20% eran mayores de 75 años (entre un 14% en el ensayo RE-NOVATE y un 19,6% en el ensayo RE-MODEL), más de dos tercios no eran fumadores y pocos pacientes presentaban factores de riesgo de ETV. Datos de nuestro entorno muestran que un 40% de los pacientes a los que se les realiza artroplastia de la cadera o de la rodilla tienen más de 75 años. Por otra parte, no se conocen las consecuencias clínicas de la inhibición del FXa o de la trombina.

Conclusiones

El dabigatrán y el rivaroxabán han mostrado una eficacia similar a las heparinas de bajo peso molecular en la prevención de la ETV en los pacientes a los que se les realiza artroplastia de cadera o rodilla. Presentan las ventajas de que se administran por vía oral, que puede facilitar el tratamiento, aunque puede ser una limitación en el período posquirúrgico inmediato debido a vómitos o a íleo, ya que no es necesario vigilar el efecto

anticoagulante. Sin embargo, entre los inconvenientes, se encuentra la falta de antídoto en caso de hemorragia grave y algunas contraindicaciones (ciertas interacciones, IR grave, entre otras).

Si bien en algunos aspectos estos nuevos anticoagulantes se acercan a la definición del anticoagulante ideal, todavía quedan cuestiones por resolver, especialmente relacionadas con la seguridad. Los pacientes incluidos en los ensayos son poco representativos de la práctica clínica, ya que se incluyó a pocos pacientes mayores de 75 años o con IR, lo que hace difícil la extrapolación de los resultados a las condiciones reales. Por otra parte, la falta de estudios comparativos entre ellos no permite saber si un anticoagulante es superior al otro, y no se pueden extrapolar los resultados a partir de los estudios comparativos con enoxaparina. Además, todavía se desconoce si es mejor inhibir la trombina o el factor FXa. Sólo los datos obtenidos a partir de una vigilancia poscomercialización estrecha podrán definir el papel de estos nuevos anticoagulantes en la terapéutica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Monreal M. Hacia una mejor prevención de la enfermedad tromboembólica. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:21–2.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:381–453.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. 2007. [consultado 30/9/2009] Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG46>.
4. Marco P, Tarín F, Lucas J. Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismos de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:66–9.
5. Solari P, Bosch M. ¿Cuál es la actitud frente a la trombocitopenia inducida por heparina? *Med Clin (Barc)*. 2008;131:153–5.
6. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. for the RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparín for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370:949–56.
7. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparín for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178–85.
8. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparín regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009;24:1–9.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarín in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. for the RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparín for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2765–75.
11. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. for the RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparín for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:31–9.
12. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparín for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2776–86.
13. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. for the RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparín for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): A randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1673–80.