

Propuesta para Guía de Práctica Clínica para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

Carlos Martínez-Murillo,^{a,b*} Arturo Viniegra-Osorio,^b Sandra Quintana-González^b y Abraham Majluf-Cruz^c

^aServicio de Hematología del Hospital General de México, SS. México D. F., México

^bCoordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, México D. F., México

^cUnidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Hospital Carlos MacGrégor Sánchez Navarro, IMSS, México D. F., México

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa constituye una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad. Los pacientes con una historia de traumatismo o cirugía ortopédica, traumatismo mayor, daño en médula espinal, tienen un riesgo alto para eventos tromboembólicos, ya sea trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar. Los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, por ejemplo reemplazo articular, tienen riesgo de tromboembolismo venoso entre 50% y 80% con riesgo de Embolismo Pulmonar de 10%.

Para establecer una serie de recomendaciones para la prevención y tratamiento de los fenómenos trombóticos, han surgido diversos consensos o guías de recomendaciones para disminuir el riesgo de trombosis. Las Guías de Práctica Clínica en trombosis recomiendan en la enfermedad tromboembólica venosa el uso rutinario de la terapia antitrombótica con heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular y los anticoagulantes orales (cumarínicos) para la profilaxis de los eventos tromboembólicos. El uso de estos anticoagulantes recomendados no están exentos de algunas consideraciones, por ejemplo: las heparinas no fraccionadas tienen una vida media corta y requieren del uso continuo y tienen el riesgo de trombocitopenia y de osteoporosis. Las HBPM tienen una vida media más prolongada por lo que se pueden administrar una vez al día y con menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis, pero estos fármacos son más costosos y requieren de administración parenteral. Los anticoagulantes orales como los cumarínicos, permiten el uso a largo plazo, pero requieren de un monitoreo continuo debido a la gran variabilidad en su respuesta terapéutica. Consecuentemente han surgido nuevos antitrombóticos que inhiben directamente al factor Xa y a la trombina. El rivaroxabán es un inhibidor directo del Xa con eficacia antitrombótica comprobada.

Palabras clave:

Trombosis, antitrombóticos, rivaroxabán, dabigatrán

SUMMARY

Venous thromboembolic disease (VTD) constitutes one of the biggest causes of morbidity/mortality. Patients with a history of traumatic or orthopedic surgery, major trauma, and spinal cord damage are at high risk for thromboembolic events, whether it be deep venous thrombosis or pulmonary thromboembolism. Patients subjected to major orthopedic surgery, e.g., joint replacement, have a 50-80% risk of venous thromboembolism with a 10% risk of pulmonary embolism. With the aim of establishing a series of recommendations for the prevention and treatment of thrombotic phenomena, various consensus or guideline recommendations to reduce the risk of thrombosis have emerged. Clinical Practice Guidelines for VTD recommend the routine use of antithrombotic therapy with unfractionated heparin, low molecular weight heparins (LMWH), and oral anticoagulants (coumadin) for prophylaxis of thromboembolic events. The recommended use of these anticoagulants is not exempt from some considerations. Unfractionated heparin has a short half-life and requires continued use as well as carrying the risk of thrombocytopenia and osteoporosis. LMWH has a longer half-life and can be used once a day and with less risk of thrombocytopenia and osteoporosis, but this drug is more expensive and requires parenteral administration. Oral anticoagulants such as coumadin allow long-term use but require continuous monitoring because of the wide variability in therapeutic response. Consequently, there are new antithrombotics that directly inhibit factor Xa and thrombin. Rivaroxaban is a direct Xa inhibitor with proven antithrombotic efficacy.

Key words:

Thrombosis, antithrombotics, rivaroxaban, dabigatran

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carlos Martínez-Murillo. Hospital General de México, Servicio de Hematología. Dr. Balmis 248, Col. Doctores, México D. F., México. Tel: (55) 27892000, Ext. 1010. Correo electrónico: carlmarz@prodigy.net.mx

Introducción

La trombosis es una enfermedad multigénica que cada vez se observa con mayor frecuencia asociada a múltiples factores de riesgo en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos. El conocimiento de los factores de riesgo que predisponen a trombosis ha permitido establecer criterios de estadificación con la finalidad de brindar la mejor medida preventiva y terapéutica en pacientes que pueden padecer o presentar trombosis.¹

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) constituye una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad. Los pacientes con una historia de traumatismo o cirugía ortopédica, traumatismo mayor, daño en médula espinal, tienen riesgo alto para eventos tromboembólicos, ya sea trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP). Los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, por ejemplo reemplazo articular, tienen riesgo de tromboembolismo venoso entre 50% y 80% con un riesgo de TEP del 10%.^{1,2}

Mecanismos trombogénicos

El proceso de trombosis involucra diversos factores que predisponen a un individuo a sufrir de una oclusión trombótica. Virchow identificó desde el siglo pasado los factores que predisponen al desarrollo de la trombosis, lo que se ha denominado la "Tríada de Virchow", estos factores son: lesión endotelial, estasis venosa y alteraciones en el componente sanguíneo o hipercoagulabilidad y mantiene aún hoy plena vigencia.³⁻⁶ (Figura 1).

El equilibrio entre estos tres factores condiciona que la sangre se mantenga en estado líquido en "normocoagulabilidad", sin embargo, en caso de alteración en algunos de estos componentes se desarrolla un estado de hipercoagulabilidad. (Cuadro I).

En un estado hipercoagulable, la activación de la coagulación, en especial por la expresión del factor tisular en las células endoteliales y las alteraciones en los mecanismos

Cuadro I. Mecanismos trombogénicos

1. Factores dependientes del sistema de coagulación
 - Aumento de activadores
 - Disminución de inhibidores
2. Estasis y modificaciones hemorreológicas
3. Factores del endotelio
 - Alteración de factores trombogénicos
 - Alteración de factores de tromborregulación
4. Modificación del sistema fibrinolítico
 - Disminución de activadores
 - Aumento de inhibidores

fibrinolíticos, además de los factores de riesgo hereditarios y adquiridos del sistema de la hemostasia, predisponen a los mecanismos trombogénicos.

Factores de riesgo

La ruta para una terapia trombotrófica más efectiva es a través del reconocimiento de los criterios de riesgo. Así, una vez que se presenta un paciente con una condición quirúrgica o médica, el enfoque será diferente al distinguir a pacientes con riesgo bajo, moderado y alto para el desarrollo de ETE, de tal suerte que esto brindará las herramientas para una terapia específica en base a los estudios basados en evidencia.⁷⁻¹³ (Cuadro II).

Cuadro II. Factores de riesgo para trombosis

- Cirugía mayor reciente
- Fracturas o inmovilizaciones recientes de extremidades inferiores
- Inmovilización reciente por enfermedades médicas:
- Insuficiencia cardíaca de grado funcional III-IV de la New York Heart Association
- Exacerbaciones de EPOC
- Sepsis
- Accidente vascular cerebral agudo.
- Trombofilia congénita: déficit de antitrombina, proteína C o proteína S, mutación homocigota o heterocigota del factor V Leiden, déficits combinados, mutación heterocigota del factor II G20210A, hiperhomocisteinemia, aumento de la concentración plasmática de factor VIII, otras
- Enfermedad tromboembólica venosa previa
- Cáncer
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- Edad avanzada
- Embarazo, puerperio
- Obesidad
- Trombosis venosa superficial, várices
- Anticonceptivos orales,
- Tratamiento hormonal sustitutivo
- Tamoxifeno
- Miscelánea: policitemia vera, trombocitosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Behçet, lupus eritematoso



Figura 1. Tríada de Virchow

Terapia anticoagulante

El tratamiento anticoagulante ha sido dominado durante décadas por agentes parenterales, la heparina no fraccionada fue el primer medicamento usado para este fin, el cual ha resistido el paso del tiempo. La heparina fue descubierta por un estudiante de medicina en 1916.^{14,15} El mecanismo de acción se empezó a dilucidar en 1939 cuando Brinkhous y cols.,¹⁶ encontraron que el efecto anticoagulante estaba mediado por un factor del plasma conocido con el nombre de cofactor de la heparina, posteriormente se identificó como antitrombina (AT) tres décadas después,¹⁷ posteriormente, el fraccionamiento de la heparina dio lugar a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en los años ochenta. Por otro lado, en los antagonistas de la vitamina K (AVK) se han utilizado como anticoagulantes orales desde hace más de 50 años, sin embargo, aun cuando son anticoagulantes orales tienen sus limitaciones, entre las que se incluyen: su lento inicio de acción y su pobre perfil farmacocinético, con una ventana terapéutica estrecha lo que requiere el monitoreo constante de la coagulación para el ajuste frecuente de las dosis,¹⁸ otros inconvenientes son las interacciones que tiene con la dieta y con medicamentos y la necesidad de educación constante de los pacientes y las frecuentes visitas al hospital.

Guías de tratamiento antitrombótica o anticoagulante

Con el objetivo de establecer una serie de recomendaciones para la prevención y tratamiento de los fenómenos tromboticos, han surgido diversos consensos o guías de recomendaciones para disminuir el riesgo de trombosis. Una de las guías de mayor soporte científico es la que elabora el Colegio Americano de Médicos Neumólogos, conocida como las Guías de la ACCP (*American Collage of Chest Physicians*), quienes establecen los criterios normativos para tratamiento, fundamentado en la fortaleza de los estudios clínicos y epidemiológicos publicados al momento de establecer los niveles de evidencia científica, de tal forma que las recomendaciones emitidas por este colegio están sólidamente fundamentadas en los estudios clínicos, jerarquizados por la fortaleza del estudio clínico.

Estas Guías de la ACCP recomiendan en la ETEV el uso rutinario de la terapia antitrombótica con heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los anticoagulantes orales (cumarínicos) para la profilaxis de los eventos tromboembólicos. El uso de estos anticoagulantes recomendados no están exentos de algunas consideraciones; por ejemplo las heparinas no fraccionadas tienen vida media corta, requieren de la aplicación continua, además de predisponer trombocitopenia y de osteoporosis. Las HBPM tienen vida media más prolongada, por lo que se puede usar una vez al día y con menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis pero este fármaco es más costoso y requiere de administración parenteral. Los anticoagulantes orales como los cumarínicos, permiten el uso a largo plazo, pero requieren de un monitoreo continuo debido a la gran variabilidad en su respuesta terapéutica y su efecto se puede ver afectado por alimentos y medica-

mentos. Consecuentemente se requiere de anticoagulantes más efectivos, seguros con una vida media prolongada y con una vía de administración oral, intranasal, etc.^{14,15,18,19}

Tratamiento de la trombosis venosa profunda

En el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda (TVP) para pacientes con diagnóstico confirmado se recomienda: HBPM, HNF IV, Heparina SC con monitoreo o fondaparinux subcutáneo (Nivel 1A).

Para pacientes con TVP en la fase aguda se recomienda el tratamiento con los fármacos previamente mencionados por lo menos por cinco días o hasta que el nivel del INR sea > 2 (Nivel 1C).

El tratamiento con HBPM, HNF o fondaparinux se puede iniciar simultáneamente desde el primer día de tratamiento (Nivel 1A).^{14,15}

La dosis recomendada de HN es un bolo inicial de 80 U/Kg o 5000 U y continuar la infusión continua por 24 horas con 18 U/kg/h o 1,300 U/h) y mantener un alargamiento del TTPa (>2 veces) que corresponde a 0.3 a 0.7 IU/mL.

La dosis de HBPM es de 0.6 a 1.0 UI/ml, esto es sugerido para dos veces al día y 1.0 a 2.0 UI/ml 1 vez al día, esto para llegar a dosis ajustadas de anti Xa.

Tratamiento del embolismo pulmonar

En el tratamiento inicial del embolismo pulmonar (EP) se recomienda: HBPM, HNF IV, Heparina SC con monitoreo o fondaparinux subcutáneo (Nivel 1A).

Para pacientes con TVP en la fase aguda se recomienda el tratamiento con los fármacos previamente mencionados por lo menos por 5 días o hasta que el nivel del INR sea > 2 (Nivel 1C).

El tratamiento con HBPM, HNF o fondaparinux se puede iniciar simultáneamente desde el primer día de tratamiento (Nivel 1A).

La dosis recomendada de HN es un bolo inicial de 80 U/Kg o 5000 U y continuar la infusión continua por 24 horas con 18 U/kg/h o 1,300 U/h) y mantener un alargamiento del TTPa (>2 veces) que corresponde a 0.3 a 0.7 IU/mL.

En el caso de embolismo pulmonar no masivo se recomienda la HBPM sobre la HNF, sólo en caso que el paciente vaya a ser tratado con fibrinolíticos se recomienda el uso de HNF (1C).

Profilaxis primaria para trombosis venosa profunda

Las recomendaciones fundamentadas por el nivel de evidencia establecen las siguientes recomendaciones.

1. *Métodos mecánicos.* Se recomienda en pacientes con alto riesgo para hemorragia (Nivel 1A) o asociado en pacientes con anticoagulación (Nivel 2A). Asimismo, se deben realizar cuidados especiales para garantizar el uso óptimo de los métodos mecánicos (Nivel 1A).
2. *Uso de aspirina.* La aspirina no debe ser empleada como tratamiento trombotrófico (Nivel 1A).

3. Prevención en pacientes quirúrgicos

- En pacientes que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos menores y que no tienen factores de riesgo, no se deben utilizar anticoagulantes, sólo deambulación temprana (Nivel 1A).
- En pacientes sometidos a cirugía general mayor (sin cáncer) con riesgo trombótico moderado a alto, se recomienda el empleo de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux (Nivel 1A).
- En pacientes sometidos a cirugía general mayor por malignidad con riesgo trombótico alto, se recomienda el empleo de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) tres veces al día o fondaparinux (Nivel 1A).^{14,15,18,19}
- Para pacientes sometidos a cirugía general con múltiples factores de riesgo para ETEV, se recomienda los anticoagulantes; HNF, HBP tres veces al día o fondaparinux, más metodos mecánicos como medias de compresión graduada o la compresión neumática intermitente (Nivel 1C).
- Los pacientes sometidos a cirugía mayor y que reciben terapia trombotrófica, deben recibir el tratamiento hasta que el paciente es egresado (Nivel 1^a).
- En pacientes con cirugía mayor y alto riesgo trombótico, se debe mantener la terapia farmacológica antitrombótica por más de 28 días (Nivel 2A).

Nuevos anticoagulantes

Los nuevos anticoagulantes orales en desarrollo son los dos agentes con mayor avance en los estudios clínicos, entre los que se encuentran el etelixato de dabigatrán y rivaroxabán, los cuales son inhibidores directos de la trombina y del factor Xa, respectivamente.

Inhibidores directos del factor Xa

Rivaroxabán. Es un miembro de una nueva clase de moléculas pequeñas, el cual inhibe directamente el sitio activo del factor Xa y de manera reversible. La inhibición del factor Xa evita la generación de la trombina. Rivaroxabán (Xarelto; Bayer Schering Pharma), es capaz de inhibir el factor Xa libre y el unido a la fibrina, a diferencia de las heparinas y el fondaparinux, los cuales no inhiben al factor Xa que se encuentra unido al complejo protrombinasa. En los estudios de farmacodinamia y farmacocinética, rivaroxabán se administra en una sola dosis para la profilaxis de la ETV, con biodisponibilidad de 80%, se administra una vez al día, tiene una respuesta predecible, es dosis dependiente y no requiere monitoreo de laboratorio.²⁰⁻²² De igual importancia, rivaroxabán carece de la interacción con las plaquetas y con agentes antiplaquetarios, lo cual incrementa su seguridad.

Actualmente se han terminado cuatro ensayos clínicos RECORD 1-4 (*RECORD; Regulation of Coagulation in major Orthopaedic surgery reducing the Risk of DVT and PE*),²³⁻²⁶ aleatorizados, doble ciego con doble simulador, que comparan la eficacia y la seguridad de rivaroxabán con heparina de bajo

peso molecular (HBPM); enoxaparina, para trombotrófilaxis en pacientes con cirugía ortopédica; reemplazo total de cadera (RTC) y reemplazo total de rodilla (RTR), se incluyeron a más de 12,000 pacientes y se demostró que rivaroxabán con una dosis de 10 mg/día, vía oral, fue superior en eficacia y similar en seguridad con la HBPM subcutánea. Rivaroxabán redujo significativamente el TEV. En los estudios RECORD 1-3 se indicó enoxaparina de acuerdo a la indicación de la UE; la primera dosis de rivaroxabán se indicó 12 hrs antes de la cirugía y reinició 12 horas después de la intervención, en los tres estudios RECORD rivaroxabán se administró a dosis de 10 mg/día iniciando la primera dosis 6-8 horas después de la intervención.

RECORD 1 se realizó en pacientes con RTC electiva, la duración de los fármacos (rivaroxabán y enoxaparina) fue de 35±5 días.²³ Los puntos finales de eficacia fueron evaluados de la siguiente manera; punto primario; TEV mayor (compuesto por la presencia de TVP, EP no mortal o muerte por cualquier causa), TEV mayor, compuesto por TVP proximal, EP no mortal o muerte por TEV y, cualquier TVP, TEV sintomático. La RRR en TEV total fue de 70% ($p<0.001$) en comparación con enoxaparina, en TEV mayor fue de 88% ($p<0.001$) y en TEV sintomático no hubo diferencias significativas (0.3% con rivaroxabán y 0.5% con enoxaparina). La diferencia entre RECORD 1 y 2²⁴ fue el tratamiento extendido con rivaroxabán (5 semanas) *versus* la duración corta (2 semanas) con enoxaparina y los resultados fueron; en TEV total, en los pacientes con rivaroxabán se observaron 17 eventos (2.0%) mientras que en el de enoxaparina fueron 81 eventos (9.3%), la diferencia estadística fue significativa ($p<0.001$), con una RRR de 79%. En TEV mayor la RRR fue de 88% (enoxaparina 5.1% y rivaroxabán 0.6% de eventos $p<0.0001$), en relación a TEV sintomático se observó 1.2% de incidencia *versus* 0.2% en el grupo de rivaroxabán ($p=0.004$). En cirugía de RTR los estudios RECORD 3²⁶ con 12±2 días demostraron RRR en TEV total de 49% (18.9% para enoxaparina *versus* 9.6% para rivaroxabán, $p<0.001$) en TEV mayor la RRR fue de 62% ($p=0.01$). La incidencia de TEV sintomático fue significativamente menor en el grupo rivaroxabán que en el grupo enoxaparina. La DAR fue de -1.3% (IC 95% -2.2 a -0.4; $p=0.005$). Hubo una RRR de 66% con una significativa y nuevamente, superior a la enoxaparina.

Por último, el estudio RECORD 4²⁷ fue realizado de acuerdo a la indicación de enoxaparina en los EEUU y éste fue un diseño igual que los anteriores aleatorizado, doble ciego, doble simulador. En pacientes con cirugía electiva de reemplazo total de rodilla. La diferencia de este estudio fue el régimen con enoxaparina (30 mg dos veces al día) y la dosis de inicio con la heparina de bajo peso molecular fue 12-24 hrs postcirugía. La dosis es mayor de enoxaparina con los estudios RECORD 1-3 con indicación de enoxaparina bajo las indicaciones en Europa. Para el punto final de eficacia: TEV Total. La reducción del riesgo relativo fue de 31.4% en favor de rivaroxabán, por lo tanto, rivaroxabán fue significativamente mejor en eficacia en la reducción de TEV total con una $p=0.012$. No hubo diferencia estadísticamente significativa en TEV mayor y TEV sintomática ($p=0.124$ y $p=0.187$, respectivamente). Este estudio permitió una opinión positiva para rivaroxabán para FDA (Cuadro III).

Los estudios demuestran que rivaroxabán es un anticoagulante efectivo, con selectividad directa al factor Xa

Cuadro III. Prevalencia de TEV total en los cuatro estudios RECORD

Prevalencia de ETV total			Rivaroxabán 10 mg /día	Enoxaparina	Número Pacientes	Resultado vs enoxaparina
RECORD 1	RTC	5 sem	1.1%	3.7%	4541	Superioridad
RECORD 2	RTC	5 sem vs. 2 sem	2.0%	9.3%	2509	Superioridad of 5 sem rivaroxaban vs. 2 sem enoxaparina
RECORD 3	RTR	10-14 días	9.6%	18.9%	2531	Superioridad
RECORD 4	RTR	10-14 días	6.9%	10.1%	3148	Superioridad

RECORD 1-3 comparó enoxaparina de acuerdo a las indicaciones en la UE iniciando 12 horas antes de la cirugía, RECORD 2 administró cinco semanas de rivaroxabán versus terapia corta con enoxaparina por 2 semanas. RECORD 4, el esquema de tratamiento con enoxaparina fue de acuerdo a las indicaciones en EEUU, iniciando la primera dosis de enoxaparina 12-24 hrs después de la cirugía a dosis de 30 mg dos veces al día. RTC: Reemplazo total de cadera, RTR: reemplazo total de rodilla.

lo que incrementa su eficacia, con bajo riesgo de hemorragia, de administración oral, con una amplia ventana terapéutica, dosis fija, no requiere monitoreo de laboratorio y su respuesta es predecible. Sin mayor incidencia de eventos de hemorragia que el tratamiento estándar, pero sí mayor efectividad que la enoxaparina (nivel de evidencia I-A).

Inhibidores directos de la trombina

Los inhibidores directos de la trombina (IDT) son moléculas pequeñas, sintéticas, los cuales son una clase de moléculas que interactúan directamente con la trombina y bloquean la interacción de la trombina con sus sustratos.²⁷ Los IDT univalentes, como el argatrobán, melagatrán y el etexilato de dabigatrán, se unen exclusivamente al sitio activo de la trombina e inactivan a la trombina unida a la fibrina.²⁸⁻³⁰

Ximelagatrán. El primer IDT oral fue el ximelagatrán (Exanta®, AstraZeneca), una prodroga del melagatrán, un inhibidor reversible de la trombina, inicialmente aprobado por EMEA y FDA, sin embargo, posteriormente se reportaron casos de hepatotoxicidad, lo cual provocó su retiro del mercado en el 2006.³¹ Ximelagatrán, sin embargo, demostró, por los estudios clínicos, los beneficios de un anticoagulante oral, sin monitoreo de la coagulación y su potencial de efectividad para la prevención de la trombosis, con un perfil de seguridad en hemorragia similar a los AVK.³²

Etexilato de Dabigatrán. El etexilato de dabigatrán (Pradaxar®, Boehringer Ingelheim), es una prodroga de dabigatrán, IDT, de pequeño tamaño, no peptídico que específicamente y de manera reversible inhibe directamente a la trombina tanto su forma libre como la unida al coágulo.³³ Actualmente, ha sido aprobado por EMEA, Canadá y México para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía por reemplazo articular de cadera y rodilla.

Los estudios *in vitro* de dabigatrán muestran que es un inhibidor potente y competitivo de la trombina humana. Dabigatrán también inhibe la generación de trombina inducida por la fase de iniciación (FT/FVIIa) en plasma pobre en plaquetas. La capacidad de dabigatrán para inhibir la generación de trombina es similar al melagatrán y superior al argatrobán.³⁴ No se ha reportado evidencia clínica de rebote (reactivación de la coagulación) posterior a la discontinuación del fármaco en los estudios fase III de los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente por reemplazo total de rodilla o cadera.¹⁶⁻¹⁸ Etexilato de dabigatrán requiere ajuste de dosis, la dosis se debe reducir en mayores de 75 años, en pacientes con insuficiencia renal moderada (DCr 30-50 mL/min) y en pacientes con amiodarona. No se recomienda su uso si la ALT se encuentra elevada 2x del límite superior normal, por lo tanto, se recomienda evaluar ALT previo a la cirugía. No produce trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Dabigatrán se administra en dosis fijas una vez al día. Los tres ensayos clínicos fase III que investigaron la eficacia y seguridad de dabigatrán comparativamente con la enoxaparina,

Cuadro IV. Prevalencia de TEV total en los ensayos clínicos de Dabigatrán versus Enoxaparina

Incidencia de ETV total			150 mg día	220 mg día	Enoxaparina vs enoxaparina	Número pacientes	Resultado
RE-NOVATE	RTC	28 - 35 días	8.6%	6.0%	6.7%	3,494	No-inferioridad
RE-MODEL	RTR	6 - 10 días	40.5%	36.4%	37.7%	2,183	No-inferioridad
RE-MOBILIZE	RTR	12 - 15 días	33.7%	31.1%	25.7%	2,615	Fallo para demostrar no-inferioridad

En los estudios doble ciego aleatorizados se comparó etexilato de dabigatrán versus enoxaparina para profilaxis del TEV en pacientes con RTC y RTR, en los tres estudios se compararon dos esquemas de dosis; 150 mg y 220 mg de etexilato de dabigatrán. RE-NOVATE y RE-MODEL la enoxaparina se inició 12 horas antes de la cirugía (40 mg/ sc una vez al día) como la indicación de la UE, mientras que en RE-MOBILIZE la dosis de enoxaparina fue de 30 mg sc dos veces al día, iniciando 12-24 hrs después de la cirugía (indicación EEUU).

después de RTR en dos estudios; RE-MODEL y RE-MOBILIZE (35-37) y en pacientes sometidos a RTC (RENOVATE),³⁶ dabigatrán se administró 1-4 horas la mitad de la dosis (una cápsula de 110 mg) y posteriormente, 220 mg por día (dos cápsulas) una vez al día, etexilato de dabigatrán demostró ser tan efectivo que la enoxaparina cuando se comparó con la dosis de 40 mg sc una vez al día para reducir el riesgo de TEV después de RTR y RTC, con un perfil de seguridad similar. Cuando se comparó con enoxaparina 30 mg sc dos veces al día (indicación EEUU), etexilato de dabigatrán fue inferior en eficacia (incidencia de TEV fue de 25% para enoxaparina versus 31% para dabigatrán; $p=0.023$)³⁷ (Cuadro II).

Los ensayos clínicos de RE-MODEL y RE-NOVATE concluyen que etexilato de dabigatrán no es inferior en eficacia a enoxaparina a dosis de 40 mg sc una vez al día, con similar perfil de seguridad^{35,36} (evidencia 1-A). El ensayo clínico RE-MOBILIZE demostró que el etexilato de dabigatrán es inferior en eficacia a enoxaparina a dosis de 30 mg sc dos veces al día.³⁷ (I-A) (Cuadro IV).

Referencias

- Martinelli I, Franchini M, Mannucci PM. How I treat rare venous thromboses. *Blood* 2008;112:4818-4823.
- Martinelli I. Unusual forms of venous thrombosis and thrombophilia. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:343-345.
- Lussana F, Dentali F, Ageno W, Kamphuisen PW. Venous thrombosis at unusual sites and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Haemost* 2007;33:582-587.
- Ferro JM, Canhao P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-1798.
- Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood*. 2006;108:1129-1134.
- Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003;107:1-9 -1-16.
- de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *Br Med J* 1998;316:589-592.
- Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-1797.
- Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003;102:1363-1366.
- Gadelha T, Andre C, Juca AA, Nucci M. Prothrombin 20210A and oral contraceptive use as risk factors for cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:49-52.
- Rodrigues CA, Rocha LK, Morelli VM, Franco RF, Lourenc_o DM. Prothrombin G20210A mutation, and not factor V Leiden mutation, is a risk factor for cerebral venous thrombosis in Brazilian patients. *J Thromb Haemost* 2004;2:1211-1212.
- Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 2002;70:126-132.
- Merli GJ. Treatment of Venous Thromboembolism. *Am J Med* (2008) 121, S2-S9.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic Disease. American Collage of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454-545.
- Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED, et al. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. *Am J Physiol* 1939;125:683-687.
- Abildgaard U. Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;21:89-91.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133 (6 Suppl.):160S-98S.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American Collage of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:234S-256S.
- Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American Collage of Chest Physicians Evidence-Based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:234S-256S.
- Kubitza D, Secka M, Wensing G y cols. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY59-7939-an oral, direct factor Xa inhibitor alter multiple doping in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:873-880.
- Kubitza D, Becka M, Voith S y cols. Safety, pharmacodynamics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:412-421.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2785.
- 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Eng J Med* 2008;358:2776-2786.
- Turpie AGG, Bauer KA, Davidson BL y cols. Comparison of rivaroxaban – an oral direct factor Xa inhibitor – and subcutaneous enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement (RECORD 4: a phase III study). European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology 2008 Annual Meeting, 29 May-1 June 2008, Nice, France Abstract F85.
- Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028-1040.
- Hauptmann J, Sturzebecher J. Synthetic inhibitors of thrombin and factor Xa: from bench to bedside. *Thromb Res* 1999;93:203-241.
- Gustafsson D, Elg M. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran and its active metabolite melagatran: a mini-review. *Thromb Res* 2003;109(Suppl 1): S9-S15.
- Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002;359:294-302.
- AstraZeneca. AstraZeneca decides to withdraw Exanta [media release]. 2006 Feb 14 [online]. Available from URL: <http://www.astrazeneca.com/pressrelease/>
- Ericsson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinetic* 2009;48:1-22.
- Wiener W, Stassen JM, Pripke H, et al. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2007;98:155-1562.
- Samama MM, Le Flem L, Guinet C, et al. Three different patterns of calibrated automated thrombogram obtained with six different anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2007;5:2554-2556.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
- The RE-MOBILIZE Writing Committee. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.