

Nuevas alternativas en antitrombóticos

Abraham Majluf-Cruz*

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

RESUMEN

El tratamiento antitrombótico es altamente efectivo en la medicina actual. Los resultados de la tromboprofilaxis y el tratamiento en la circulación venosa y arterial, han sido importantes en los últimos años. Sin embargo, aún se está lejos de contar con fármacos ideales. En la circulación venosa, los estándares tromboprolifáticos en los últimos años fueron los antagonistas de la vitamina K para la prevención crónica y las heparinas de bajo peso molecular (especialmente enoxaparina) para la tromboprofilaxis aguda y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) instalada.

Palabras clave:

Trombosis, antitrombóticos, tromboembolismo, dabigatrán, rivaroxabán

SUMMARY

Antithrombotic treatment is highly effective in medicine today. Results of thromboprophylaxis and treatment in venous and arterial circulation have recently been significant. However, we are far from the ideal drug. In the venous circulation, standard thromboprophylactics in recent years were vitamin K antagonists for chronic prevention and low molecular weight heparins (LMWH) (especially enoxaparin) for thromboprophylaxis and treatment of acute thromboembolic venous disease.

Keywords:

Thrombosis, antithrombotics, rivaroxaban, dabigatran

Introducción

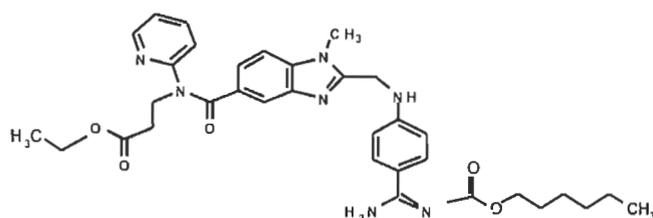
La medicina actual es cada vez más agresiva e invasiva y las sociedades humanas envejecen. A diferencia de la trombofilia primaria, la cual no tiene mayor importancia epidemiológica en la trombosis arterial o venosa, la trombofilia adquirida se reconoce cada vez más asociada a la ETV en todo el mundo. Hoy, la tromboprofilaxis venosa es necesaria en todas las áreas de la medicina del adulto. Por lo tanto, se requieren dos estrategias para elevar el éxito de la tromboprofilaxis: optimizar los esquemas actuales o investigar la aplicación de nuevos fármacos antitrombóticos.

Hoy se cuenta con dos nuevos medicamentos para la profilaxis de la ETV en cirugía ortopédica de reemplazo articular. Este tipo de cirugía es quizá de las más trombotogénicas, por lo que es un modelo clínico excelente para probar cualquier nuevo antitrombótico que se compare contra el estándar de oro actual: la enoxaparina. En este artículo se revisan los fundamentos de estos nuevos antitrombóticos.

Etexilato de dabigatrán

Inhibidor directo de la trombina que se absorbe por vía oral, que lo hace muy atractivo. Se formula en cápsulas de hidroxipropil-

metilcelulosa en cuyo cuerpo están gránulos cuyo núcleo tiene ácido tartárico revestido con etexilato de dabigatrán.¹ Su concentración pico en plasma se alcanza casi dos horas luego de su ingestión. Se excreta por la orina casi en su totalidad y sin alteraciones bioquímicas en su composición y las variaciones en su concentración se atribuyen a diferencias en la función renal. Su concentración plasmática se estabiliza luego de 2 a 3 días de iniciarlo. La dosis más utilizada es 220 mg una vez al día sin considerar la raza, el peso o la edad, si el paciente tiene entre 18 y 75 años. No se utiliza si las enzimas hepáticas están elevadas más del doble de lo normal. En ciertas poblaciones se usan dosis más bajas (150 mg/día): <50 mL/min de depuración de creatinina; >75 años; tratamiento con amiodarona. No es teratogénico, sin embargo, se desconoce si puede usarse en el embarazo. El medicamento pasa a la leche materna, por lo



Etexilato de dabigatrán

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Abraham Majluf-Cruz. Hospital Regional N. "Gabriel Mancera", Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Gabriel Mancera 222, Col. del Valle, 03100 México D. F., México, Tel. 5639 5822, Ext. 1910/1911. Correo electrónico: amajlufc@prodigy.net.mx

que no debe usarse en la lactancia. Los alimentos no modifican la absorción. Algunos fármacos pueden modificar la farmacocinética; su uso concomitante con quinidina está contraindicado.²

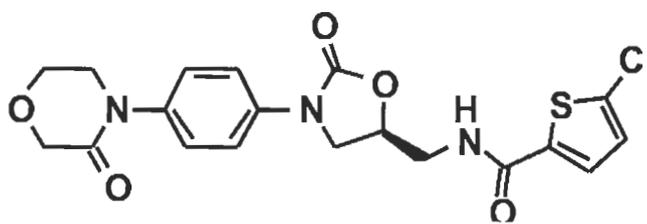
Evidencia clínica. La utilidad del dabigatrán se probó en tres estudios en cirugía ortopédica de reemplazo articular vs. enoxaparina (40 mg/día SC). Los estudios Re-Model y Re-Mobilize (reemplazo total de rodilla)³ y el estudio Re-Novate (reemplazo total de cadera)⁴ utilizaron 220 y 150 mg de dabigatrán una vez al día VO. Los estudios fueron diseñados en doble ciego, aleatorios, con grupos pareados. Cada estudio intentó establecer la efectividad, al evaluar la ETV total (trombosis venosa profunda –TVP- asintomática y sintomática y tromboembolia pulmonar –TEP- no mortal) y la mortalidad por cualquier causa durante el periodo de tratamiento. (Cuadro I).

En cuanto a la seguridad, los tres estudios fase III demostraron que el medicamento es igualmente seguro que enoxaparina. Debe apuntarse que la gran mayoría de los efectos adversos descritos en los tres estudios, fue directamente manifestaciones hemorrágicas impuestas por el mismo medicamento. El cuadro II muestra los eventos hemorrágicos descritos para dos de los estudios fase III.

En conclusión, los estudios fase III que compararon la eficacia y seguridad del etexilato de dabigatrán vs. enoxaparina muestran que uno y otro medicamentos son similares. Existen otros estudios fase III: prevención del tromboembolismo corazón-cerebro en la fibrilación auricular crónica; el estudio Re-Cover en el tratamiento de la ETV instalada; los estudios Re-Medy y Re-Sonate en prevención secundaria de ETV; y el estudio Re-Deem analiza el beneficio en los síndromes coronarios agudos.

Rivaroxabán

Primer inhibidor directo del factor X activado (FXa). Derivado del conocimiento del mecanismo de las heparinas de bajo peso molecular, se sabe que la inhibición del FXa es muy deseable, porque permite que la trombina, en concentraciones



Rivaroxabán

muy bajas, mantenga su efecto sobre otras vías hemostáticas. Inhibe al FXa libre en el plasma y al unido a la fibrina y al complejo protrombinasa.

Sus propiedades farmacológicas y farmacocinéticas son muy predecibles por lo que se utiliza en dosis fijas por vía oral y, al igual que el dabigatrán, no requiere de monitoreo por el laboratorio para su uso.⁵ La dosis recomendada hasta este momento es de 10 mg por día VO. Su pico máximo de actividad se alcanza entre 2 y 4 horas luego de su ingesta y su vida media es de entre 7 y 11 horas. Dos tercios del fármaco se metabolizan en el hígado. Los metabolitos y el tercio no metabolizado se excretan por vía renal. Por esta razón la dosis debe ser ajustada con depuración de creatinina <30 mL/min. Una ventaja importante es su casi nula interacción con ácido acetil salicílico, clopidogrel y otros analgésicos no esteroideos. Puede administrarse con o sin alimentos. Debido a que utiliza a los citocromos CYP3A4 y P-gp se recomienda no utilizarlos simultáneamente con inhibidores de la proteasa del VIH, ni con los antimicóticos azólicos. Aunque, aparentemente, no tiene efectos teratogénicos, no se recomienda su uso en el embarazo ni la lactancia.⁶

Evidencia clínica. El uso de rivaroxabán se sustenta actualmente en los resultados de tres estudios clínicos, aunque uno más ya está terminado y se conocen sus resultados; en los tres primeros se comparó su eficacia y seguridad contra 40 mg de enoxaparina SC. El estudio Record 1 analizó su utilidad durante cinco semanas en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera.⁷ El estudio Record 2, analizó su uso por cinco semanas comparado

Cuadro I. ETV mayor y muerte relacionada a ETV

| Estudio | Dabigatrán | | Enoxaparina |
|--|------------|------------|-------------|
| | 150 mg 1/d | 220 mg 1/d | |
| Re-Novate (reemplazo total de cadera) % | 4.3 | 3.1 | 3.9 |
| Re-Model (reemplazo total de rodilla) % | 3.8 | 2.6 | 3.5 |
| Re-Mobilize (reemplazo total de rodilla) % | 3.0 | 3.4 | 2.2 |
| Combinado (%) | 3.8 | 3.0 | 3.3 |

Cuadro II. Eventos hemorrágicos en dos estudios fase III con dabigatrán

| N (%) | Dabigatrán | | Enoxaparina |
|-----------------------|------------|------------|-------------|
| | 150 mg | 220 mg | |
| Pacientes tratados | 1825 (100) | 1866 (100) | 1848 (100) |
| Hemorragias graves | 3.8 | 2.6 | 3.5 |
| Todas las hemorragias | 3.8 | 3.0 | 3.3 |

contra 10 a 14 días con enoxaparina, también en reemplazo total de cadera. El estudio Record 3 fue realizado en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla durante 10 a 14 días. Los resultados más importantes en cuanto a eficacia y seguridad de estos tres estudios se muestran en la figura 1.

El estudio Record 4 fue realizado también en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla con la diferencia que la enoxaparina se administró en dosis de 30 mg SC cada 12 horas. Los resultados del estudio Record 4 muestran que la incidencia de eventos de ETV disminuyó en comparación con enoxaparina (6.1% vs. 10.1%, $p = 0.01$) y que las incidencias de ETV mayor y sintomática no fueron diferentes. En este estudio tampoco hubo diferencias significativas en términos de seguridad. En los cuatro estudios, otros efectos indeseables además de los hemorrágicos fueron similares en uno y otro grupos de tratamiento.

La evidencia muestra que rivaroxabán es más efectivo que la enoxaparina en la prevención de la ETV en cirugía ortopédica de reemplazo articular, sin que existan diferencias en términos de seguridad. Esto representa un avance importante en la tromboprofilaxis de la ETV. En la actualidad se están generando nuevas evidencias con este medicamento: el estudio Magellan analiza su utilidad vs. enoxaparina en la prevención de la ETV en pacientes hospitalizados graves; el estudio Einstein analiza su utilidad vs. warfarina en el tratamiento a plazo largo de la TVP o la TEP instaladas; el estudio Einstein Ext, analiza a pacientes similares a los del estudio anterior, pero en la tromboprofilaxis hasta por 6 a 12 meses de tratamiento; el estudio Rocket FA, analiza su utilidad vs. warfarina en la prevención del tromboembolismo corazón-cerebro en pacientes con fibrilación auricular crónica; finalmente, el estudio Atlas, presentado parcialmente en 2008, analiza la utilidad de diversas dosis del medicamento más uno o dos antiplaquetarios en pacientes con síndromes coronarios agudos.

Conclusión

Es un hecho que el armamento antitrombótico se enriqueció con la aparición de estos dos nuevos medicamentos, para los cuales se tendrá en los siguientes años, nuevas indicaciones. Sin duda, en poco tiempo, se escogerán tratamientos antitrombóticos más efectivos, seguros y personalizados para los pacientes.

Referencias

1. **Satangier J, et al.** The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
2. **Blech S, et al.** The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metabolism Dispos* 2008;36:386-399.
3. **Erikson BI, et al.** Dabigatran etexilate vs. enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
4. **Erikson BI, et al.** Dabigatran etexilate versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956.
5. **Kubitza D, et al.** Body weight has limited influence on safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47:218-226.
6. **Perzborn E, et al.** In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-521.
7. **Eriksson BI, et al.** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
8. **Kakkar AJ, 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. *Lancet* 2008;372:29-37.
9. **Lassen MR, et al.** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.