

**PROTOS**  
ENFERMEDAD  
TROMBOEMBÓLICA VENOSA



Sociedad Española de Medicina Interna

**PROTOS**

**ENFERMEDAD  
TROMBOEMBÓLICA  
VENOSA**

Actualización 2009

Coordinadora  
Raquel Barba Martín

812995/E/ENO.09.09.06/Septiembre 09

# CAPÍTULO XV

## Nuevos anticoagulantes

---

MANUEL 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 desarrollo 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 la 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 el paciente es dado de alta hospitalaria, puede permitir una mayor adhesión a la prolongación de la profilaxis durante 3-4 semanas. Además, los nuevos anticoagulantes no precisan ajustes según el peso corporal, no interfieren con los alimentos ni con la mayoría de otros fármacos (a excepción de algunos muy concretos, definidos claramente en sus respectivas fichas técnicas) 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 trombina<sup>1</sup>.

Dabigatrán tiene un peso molecular de 471 daltons y es un inhibidor directo y reversible de la trombina<sup>2</sup>. Se administra como profármaco (dabigatrán etexilato), que es rápidamente convertido por las esterasas intestinales en su metabolito activo, 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 lo tanto, el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo<sup>3</sup>. Puede administrarse conjuntamente con alimentos. Su biodisponibilidad es del 6,5%. Para absorberse en el tracto digestivo precisa un medio ácido, por lo que se administra en cápsulas que contienen “pellets” de dabigatrán etexilato junto con ácido tartárico. La concentración plasmática máxima de dabigatrán se alcanza 2 h después de su administración. La semivida es de 8 h cuando se administra una dosis única, y de 14 a 17 h después de varias dosis<sup>4</sup>. Su administración prolonga el tiempo de trombo-plastina parcial activado (TTPA), pero su efecto no es dependiente de la dosis, no afecta al tiempo de protrombina (TP), pero sí prolonga el tiempo de coagulación de la ecarina de forma dependiente de la dosis.

Rivaroxabán es un derivado de la oxazolidinona con un peso molecular de 436 daltons, que inhibe de forma directa y selectiva

al factor Xa<sup>5</sup>. Se absorbe en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 80% y no interacciona con la ingesta de alimentos. La concentración plasmática máxima de rivaroxabán se alcanza a las 3 h y su semivida es de 5-9 h en jóvenes, y de 11-13 h en ancianos<sup>6</sup>. Su excreción es dual, ya que un tercio de la molécula se elimina intacta por el riñón con la orina y los 2 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. 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 el control de su actividad.

Apixabán es un inhibidor oral del factor Xa con un peso molecular de 460 daltons. Como rivaroxabán, inhibe tanto la enzima libre, como la presente en los complejos de protrombina<sup>7</sup>. Es absorbido en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 50%. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 3 h. Tras la administración de varias dosis del fármaco, la semivida es de 9-14 h. Se metaboliza en el hígado por mecanismos dependientes del citocromo CYP 3A4, y por mecanismos independientes. Apixabán prolonga el INR y el TTPA dependiente de la dosis, pero su efecto en estas pruebas de coagulación es mínimo a concentraciones terapéuticas. La inhibición del factor Xa es la prueba preferida para el control de su actividad.

## Experiencia clínica

Tanto dabigatrán etexilato como rivaroxabán han sido evaluados para la profilaxis tromboembólica en pacientes en los que se realiza artroplastia total de cadera o rodilla, y han sido los resulta-

dos de estos ensayos clínicos pivotaes los que han determinado la reciente aprobación de ambos productos para las indicaciones mencionadas por la EMEA. Apixabán está siendo todavía sometido a ensayos clínicos en fase III, por lo que no va a ser revisado en el presente artículo.

### Dabigatrán frente a enoxaparina en cirugía ortopédica mayor

En el ensayo clínico RE-NOVATE, se aleatorizó a 3.494 pacientes en los que se realizó artroplastia total primaria de cadera para recibir 150 o 220 mg diarios (con una primera dosis de 75 o 110 mg, respectivamente, administrada entre las 1 y las 4 h tras la finalización de la cirugía) de dabigatrán etexilato, o bien 40 mg de enoxaparina iniciada 12 h antes de la cirugía y después diariamente durante 28-35 días<sup>9</sup>. 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 se muestra en 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 aleatorizó a 2.076 pacientes en los que se realizó 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 h antes de la cirugía, durante 6-10 días<sup>9</sup>. No hubo diferencias significativas en la variable principal de eficacia, en la secundaria (cuyas definiciones coinciden con las del estudio RE-NOVATE), ni en las hemorragias graves, como muestra la **tabla 1**.

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

Estudios	Variable principal de eficacia	Variable secundaria de eficacia	Hemorragias graves
RE-NOVATE			
(prótesis de cadera)			
Dabigatrán 220 mg	6,0% (0,96%)	3,10%	2,00%
Dabigatrán 150 mg	8,6% (0,86%)	4,30%	1,30%
Enoxaparina 40 mg	6,7% (0,35%)	3,90%	1,60%
RE-MODEL			
(prótesis de rodilla)			
Dabigatrán 220 mg	36,4% (0,14%)	2,60%	1,50%
Dabigatrán 150 mg	40,5% (0,57%)	3,80%	1,30%
Enoxaparina 40 mg	37,7% (1,3%)	3,50%	1,30%

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

Hemorragias graves: hemorragia clínicamente relevante asociada con: a) descenso de más de 2 g/dl de hemoglobina; b) hemorragia que requiere trasfusión de al menos 2 unidades de sangre o concentrados de hemáties; c) hemorragia mortal, retroperitoneal, intracraneal, ocular o del canal medular; o d) que requiera suspender el tratamiento, o que precise de una reintervención.

Las 2 dosis estudiadas de dabigatrán (220 y 150 mg) han demostrado tener una eficacia y una seguridad similares a las de enoxaparina, lo cual permitiría una flexibilidad de dosis con la dosis inferior (75 mg de inicio y 150 mg en la dosis total diaria) en los pacientes que puedan tener mayor tendencia a incrementar los valores plasmáticos.

## Rivaroxabán frente a enoxaparina en la cirugía ortopédica mayor

En el ensayo clínico RECORD-1 se aleatorizó a 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 h después del final del acto operatorio, o bien 40 mg de enoxaparina subcutánea, iniciada 12 h antes de la intervención y con la siguiente dosis administrada entre 6 y 8 h tras el cierre de la herida, continuando con las mismas dosis cada 24 h, durante una media de 35 días<sup>10</sup>. 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 (las mismas variables que en los ensayos de dabigatrán): del 2,0 al 0,2% ( $p < 0,001$ ), tal como se muestra en la **tabla 2**. La incidencia de hemorragia grave en ambos grupos no fue estadísticamente distinta.

En el ensayo clínico RECORD-3 se aleatorizó a 2.531 pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla para recibir 10 mg al día de rivaroxabán oral administrado a las 6-8 h tras la finalización de la cirugía o 40 mg de enoxaparina subcutánea, iniciada 12 h antes de la cirugía y con la siguiente dosis administrada entre 6 y 8 h tras el cierre de la herida, continuando con una dosis diaria entre 10 y 14 días<sup>11</sup>. 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 ( $p = 0,01$ ). De nuevo, la incidencia de hemorragia grave no fue estadísticamente diferente (el 0,6 frente al 0,5%).

Tabla 2. Principales resultados de los ensayos que comparan rivaroxabán frente a enoxaparina

Estudios	Variable principal de eficacia	Variable secundaria de eficacia	Hemorragias graves
RECORD 1 (prótesis de cadera)			
Rivaroxabán 10 mg	1,1% <sup>a</sup> (0,3%)	0,2% <sup>b</sup>	0,30%
Enoxaparina 40 mg	3,7% (0,5%)	2,00%	0,10%
RECORD 3, (prótesis de rodilla)			
Rivaroxabán 10 mg	9,6% <sup>a</sup> (0,7%)	1,0% <sup>c</sup>	0,60%
Enoxaparina 40 mg	18,9% (2,0%)	2,60%	0,50%

Entre paréntesis: porcentaje de trombosis sintomáticas.

Comparaciones entre pacientes: <sup>a</sup> $p < 0,05$ ; <sup>b</sup> $p < 0,01$ ; <sup>c</sup> $p < 0,001$ .

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 enfermedad tromboembólica venosa.

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 2 unidades de sangre.

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

## Limitaciones

### 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 administración<sup>12</sup>. En el momento actual, ni dabigatrán ni rivaroxabán poseen suficientes pruebas científicas 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:

- 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.
- 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 h para la retirada del catéter desde la administración de la última dosis del fármaco, y al menos 6 h desde esta maniobra hasta la siguiente dosis.

### **Pesos extremos y edad avanzada**

No es necesario el ajuste de dosis de dabigatrán en pacientes con pesos corporales extremos (< 50 o > 110 kg), pero se recomienda un control clínico estrecho (en busca de signos de hemorragia o anemia) durante el tratamiento. En ancianos (> 75 años) se recomienda reducir la dosis a 150 mg, ya que esta dosis ha demostrado también eficacia y seguridad. Rivaroxabán no requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos o con pesos corporales extremos.

### **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 < 15 ml/min.

### **Administración concomitante de alimentos o fármacos**

El consumo de alcohol y el hábito tabáquico no modifican la farmacocinética de 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 utilizarse con precaución si se administran verapamilo, claritromicina o rifampicina. No se recomienda el uso concomitante de dabigatrán con clopidogrel y antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa. No se observaron interacciones con diclofenaco, pero al usar antiinflamatorios no esteroideos de semividas de eliminación >12 h se recomienda una estrecha vigilancia en busca de signos de hemorragia.

Rivaroxabán puede usarse (con precaución) en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh),

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 glucoproteína P, como los antimicóticos azólicos (ketoconazol) y los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (ritonavir). También debe tenerse precaución al administrar rivaroxabán con naproxeno, ácido acetilsalicílico o clopidogrel.

## Bibliografía

1. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1843-53.
2. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs.* 2008;68:1699-709.
3. 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.
4. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:285-95.
5. 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.
6. Kubitzka 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.
7. 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.
8. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip repla-

- cement : a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370:949-56.
9. 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.
  10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-75.
  11. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776-86.
  12. 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.

