

VASCULAR PERIFÉRICO

RIVAROXABÁN: INHIBIDOR DIRECTO DEL FACTOR XA.

¿Cumple con todas las expectativas de la anticoagulación oral en el manejo de Trombosis Venosa Profunda?

Ariela Gómez Pérez*

SUMMARY

Deep vein thrombosis is still today a disorder that affects several patients, with a number of implications with high morbidity, mortality and high costs for the health system so it is both necessary and essential, the prevention and treatment of thrombotic diseases. And here is where anticoagulants take place as important part in the management of deep vein thrombosis, not only as a treatment per se but also clinically to treat recurrences and complications. However, besides its extensive use, the range of anticoagulants available in the market is very low and limited, mostly in terms

of oral anticoagulation, with its side effects and complications. For this reason this area is so attractive for pharmaceutical innovation, and thus, there have been an advent of new drugs, both parenterally and orally. This article will review on the newest anticoagulant drugs, focusing on the direct factor Xa inhibitor, Rivaroxabán.

Key words: Rivaroxabán; Anticoagulants; Oral anticoagulants; thrombosis

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente desde los años 60 y hasta hace poco tiempo

se disponía únicamente de anticoagulantes como heparinas y cumarínicos para la prevención y el tratamiento de las enfermedades trombóticas, específicamente a partir desde 1954 en el caso de la warfarina (10,6,8). Sin embargo, como se evidencia en la tabla 1, las alternativas farmacológicas han ido evolucionando. Bien conocida, es la eficacia clínica demostrada en cuanto a de los cumarínicos, la warfarina se refiere, pero los inconvenientes en cuanto a su farmacodinamia y farmacocinética, limitan en algunos términos su uso en la práctica clínica. Se le atribuyen desventajas tales como; el inicio del tiempo de acción, estrecha

* Médico Asistente General
Cel.: 8708-1371, E-mail: arigomezp@gmail.com

ventana terapéutica, prolongada duración del efecto, necesidad de solapamiento con heparina, metabolismo variado de acuerdo a cada paciente, múltiples interacciones con fármacos y alimentos, necesidad de monitoreo por laboratorio, la imposibilidad de ser usada durante el embarazo por su efecto teratógeno (12), elevados costos y por último saturación de los servicios de salud. Todas estas circunstancias han propiciado la investigación de nuevos fármacos que vengan a disminuir las desventajas antes mencionadas, hasta el punto de que en la actualidad, algunos autores llaman a todo este acontecimiento; La nueva era de los anticoagulantes (11). A diferencia del mecanismo de acción de los tradicionales, estos nuevos medicamentos tienen una única diana terapéutica produciendo su efecto inhibidor del inicio de la coagulación ya sea de manera directa o indirecta, o bien sea a la propagación de la misma o de la formación de fibrina (8). Sin embargo, es a partir del 2008 que se da el surgimiento de los inhibidores directos del factor Xa de administración oral, que es el objetivo de interés de esta revisión (10).

Tabla 1. Evolución de los anticoagulantes

Año	Vía	Mecanismo de acción
1930	Parenteral	Heparina fraccionada: antitrombina dependiente Inhibición del factor Xa = IIa
1940	Oral	Antagonistas de la vitamina K: efectos indirectos sobre la síntesis de múltiples factores de coagulación
1980	Parenteral	Heparinas de bajo peso molecular: antitrombina dependiente, inhibición de FXa > FIIa
1990	Parenteral	Inhibidores directos FIIa
2000	Parenteral	Inhibidores indirectos FXa
2008	Oral	Inhibidores directos FIIa
2008	Oral	Inhibidores directos FXa

*modificada de Alban(1)

ACTUALIZACIÓN EN ANTICOAGULANTES:

La industria farmacéutica ha apostado por la creación de nuevos anticoagulantes, que cumplan muchas de las expectativas que se tienen al respecto, por ejemplo; especificidad, administración oral, dosis bajas, de rápido inicio, disminución en interacciones con otros medicamentos, efectiva respuesta terapéutica, disminución del riesgo de sangrado y a un costo accesible (10). A raíz de esto, por medio de recientes estudios clínicos y ensayos controlados se ha actualizado la lista de anticoagulantes (ver tabla 2) situación que ha venido a innovar esta gama farmacológica. Dentro de estos medicamentos, de administración oral y que se encuentran en estudios más avanzados de fase III en

tratamiento de trombosis venosa profunda se incluye; dabigatran etexilato (RE-COVER) y el Rivaroxabán (EINSTEIN) (11). Recientes publicaciones hacen referencia a que se encuentran por finalizar los ensayos sobre apixaban (AMPLIFY) y edoxabán (HOKUSAI) y la publicación respectiva (11). En el caso particular del Rivaroxabán el ensayo EINSTEIN-DVT (tratamiento de la TVP, incluidas fase aguda y de prevención de recurrencias) consideraba como objetivo principal demostrar la no inferioridad en monoterapia oral del Rivaroxabán (a una dosis de 15 mg cada 12 horas durante las primeras 3 semanas, seguido de un comprimido de 20 mg cada 24 horas) comparándolo con el tradicional tratamiento de las TVP (enoxaparina subcutánea seguida de un AVK [warfarina o acenocumarol]) en un lapso de

3, 6 o 12 meses en pacientes con TVP aguda (proximal) sintomática confirmada y asintomática de embolismo pulmonar. (11,12). Y se demostró que el medicamento a evaluar no fue inferior a warfarina para la prevención de la recurrencia del tromboembolismo venoso en los pacientes con trombosis venosa profunda sintomática aguda, sin diferencias en el riesgo de sangrado, esto independiente de edad, sexo, aclaramiento de creatinina o enfermedades (11,2). Además según los autores se determinó, que rivaroxabán puede mejorar el riesgo-beneficio de la anticoagulación, focalizándose no solo en la fase aguda si no también como tratamiento prolongado de la TVP (11,10). A continuación se describe el medicamento en cuestión y se dilucidan parte de los resultados obtenidos en dichos estudios.

RIVAROXABÁN (XARELTO®)

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúa como inhibidor selectivo directo de factor Xa de la cascada de la coagulación y como consecuencia de este proceso se inhibe la activación de protrombina a trombina, y a partir de esto se reducen las acciones de la trombina, entre las cuales se incluye la conversión del fibrinógeno a fibrina, la

Tabla 2. Recopilación de los nuevos anticoagulantes

Mec. de acción	Acción inhibidora		Vía	Medicamentos representantes de este grupo
	Directa	Indirecta		
1. Inhibidores del inicio de la coagulación: Actúan sobre el complejo Fc VIIa/ Fc tisular	Si	-	Parenteral	-Tifacogin -NAPC2 (nematode anticoagulant peptide 2)
2. Inhibidores de Fc Va	-	-	IV SC	-Drotrecogin alfa -ART 123
3. Inhibidores de la propagación de la coagulación	Inhibidores del Fc IXa	-	IV Oral	-RB006 -TTP889 (Fase II suspendida)
	Inhibidores del Fc Xa	Si	-	Oral -Rivaroxabán -Apixaban -Edoxabán -Razaxaban
4. Inhibidores de trombina (factor II activado)	Si	-	Oral Oral Oral Parenteral Parenteral Parentera IV	-Dabigatran etexilate -ximelagatran -Melalatran -Bivalirudina -Argatroban -Hirudinas (desirudina, lepidurina) -Flovgatran
	-	Si	Oral IV/SC	-Odiparcil -Pegmusrudín
5. Anti-Fc IX			Oral	-TTP889
6. Anti-Fc IX, X y Fc tisular			Oral	-Tecarfarir
7. Anti-Xa-IIa			Parenteral	-Semiloparin

*(8,10,13, 6,11,9)

estabilización de la fibrina, el estímulo a los factores V y VIII de la cascada de la coagulación y el estímulo a la agregación plaquetaria (6,2). Se administra por vía oral. Es absorbido a nivel gastrointestinal sin embargo puede alterarse con la administración conjunta con ciertos alimentos (2). Se metaboliza a nivel hepático mediante CYP3A4, CYP2J2 y CYP2C8. En más de 90% esta ligado a las proteínas del plasma (2). Se elimina por excreción renal y por vía intestinal 1/3 y su cinética se altera en presencia de valores menores de 30cc /min en el aclaramiento de creatinina (6,2). La vida media oscila entre

5-9 horas (6,2).

INDICACIONES

Hoy por hoy, se permite el uso de Rivaroxabán en la prevención del tromboembolismo venoso en los pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de la cadera y de la rodilla (2). Además, recientemente aprobada por la FDA para prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular basado en el estudio Fase III ROCKET AF del cual en agosto del 2011 se publicaron los resultados en *The New England Journal of Medicine*.

DEBILIDADES O LIMITACIONES DEL USO DE RIVAROXABÁN

-Una de las principales debilidades que se le atribuyen, es la carencia de un antídoto específico, que contrarreste la acción de este fármaco. Cabe mencionar, que un reciente estudio publicado, el cual evaluaba un pequeño grupo de pacientes que recibieron dosis supraterapéuticas de rivaroxabán y dabigatran, se determinó en el caso particular del rivaroxabán, que tras la administración de concentrado de complejo protrombínico (CCP), se normalizaron las pruebas de coagulación. Se hace hincapié en la importancia de disponer de antídoto para situaciones de emergencia (8). -Actualmente no se cuenta con la presencia de un test que permita el monitoreo efectivo del efecto anticoagulante. Se contempla dentro de las recomendaciones publicadas esperar un mínimo de dos vidas medias y esto no fuese posible en caso de emergencia, tener preparado el CCP. Hoy x hoy están en desarrollo test cromogénicos que determinen los niveles del medicamento (8). -Falta de estudios de seguridad en situaciones especiales: En el caso de Insuficiencia renal, se dice que se necesitan más estudios que respalden su administración. Pero según publicaciones debe usarse con precaución si el aclaramiento

de creatinina está entre 15 y 29 cc/min, y se contraindica cuando este sea menor de 15 cc/min (2). Por otro lado, si a Enfermedad Hepática se refiere, se hace énfasis en la necesidad de más estudios y se desaconseja su uso. Además, considere evitar su uso asociado inhibidores de CYP 3A4 (2,4). En cuanto a pacientes en etapa de embarazo, representa una limitante del estudio y hasta el momento, no se recomienda su uso durante este estado, tampoco en lactancia (2). Catalogado como riesgo C.Y por último en pacientes oncológicos, se carece de estudios pertinentes específicos, sin embargo la literatura señala que se prefiere el uso de HBPM para procesos activos en este tipo de paciente (13). -Riesgo de hemorragias: el mismo aumenta con el uso de antinflamatorios no esteroideos, antiagregantes plaquetarios u otros trombóticos según refiere la literatura (2).

EFFECTOS POSITIVOS

Dentro de las virtudes de Rivaroxabán, en los ensayos clínicos se destacan que no se obtuvo evidencia de señal de hepatotoxicidad en pruebas de laboratorio, algunos autores hacen referencia a aumentos de transaminasas (12,2). De forma específica en la fase aguda rivaroxabán posee actividad rápida, similar a la efectividad

que se tiene con las HBPM. Administración oral. No se necesitan 2-3 días para hacer el paso HBPM-AVK y no necesidad de controles periódicos de laboratorio. Buena aceptación en tratamiento ambulatorio de inicio.

CONCLUSIONES

-Rivaroxabán como fármaco anticoagulante, que viene a suplir muchas de las expectativas que se tenían en cuando a anticoagulación oral. Y es que de la nueva ola de anticoagulantes, este cuenta con estudios avanzados y de resultado atractivo debido a sus características químicas, mecanismo de acción administración vía oral, dosis bajas, dosis fija, dosis óptima diaria 10mg, no necesidad de monitoreo por laboratorio, ofreciendo la posibilidad de aportar un tratamiento único en la TVP. Sin embargo, la búsqueda del anticoagulante ideal continúa y permanecerá abierta esa brecha de estudios, esperando nuevas investigaciones que honden más profundo, debido a la importancia tan radical que tiene prevenir y tratar las enfermedades trombóticas en nuestro medio. Es importante conocer que existe esta nueva gama de medicamentos, como funcionan y que podemos hacer uso de ellos.

RESUMEN

La trombosis venosa profunda continúa siendo en la actualidad un trastorno que afecta a un sinnúmero de pacientes, con altas implicaciones de morbilidad, mortalidad y elevados costos para el sistema de salud; por lo que resulta tanto imprescindible como esencial, la prevención y tratamiento de las enfermedades trombóticas. Es aquí donde toman gran importancia los anticoagulantes como pilar fundamental en el manejo de la trombosis venosa profunda, no solo como tratamiento por se del cuadro clínico si no también para tratar recurrencias o complicaciones del mismo. Ahora bien, a pesar de su extensa utilidad, es muy escasa la gama de anticoagulantes de los cuales se dispone, y además de eso limitado, en cuanto a anticoagulación oral se refiere, sin dejar de lado las implicaciones de su uso y los

efectos secundarios. Por esta razón, resulta tan atractivo para la industria farmacéutica innovar en esta área y de esta manera se ha dado el advenimiento de nuevos fármacos tanto de vía parenteral como de vía oral. En este artículo se hará una revisión sobre los medicamentos más recientes en este ámbito, enfocándose en los inhibidores directos del factor Xa, específicamente Rivaroxabán.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arguedas J. Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados. Rev. Actualización médica periódica. 2011; No 126, 1-9.
2. Arguedas J. Rivaroxabán. Rev. Actualización médica periódica. 2011; No 117, 1-6.
3. Arguedas J. Warfarina. Rev. Actualización médica periódica. 2004; No 35, 1-11.
4. Berkovits, A et al. Nuevos anticoagulantes orales. Rev. Med Chile. 2011; 139: 1347-1355.
5. Campbell,T et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. Rev Bjh Guideline. British Journal of Haematology, 2012, 159, 28-38.
6. Crespo A y Cáceres F. Viejos y nuevos anticoagulantes: ¿Comienzo de una nueva era? Rev. Cubana de cardiología y cirugía cardiovascular. 2011; Vol. 17, No 3. 246-258.
7. Elaine. M. Therapeutic potential of oral factor Xa inhibitors. Rev. The New England Journal of Medicine 2010; 2559-2561.
8. García-Bregado F. La medicina actual ante los anticoagulantes de nueva generación. Rev. Elsevier Doyma-Clin. 2012; No 131; 1-36.
9. Lecumberri R. Y Mateo J. Aplicaciones terapéuticas de los nuevos anticoagulantes orales. Rev Hematológica/edición española. 2009; 94: 237-251.
10. Lozano, F et al. Nuevos anticoagulantes orales. Rev. Elsevier Doyma-Angiología. 2010; 62(1): 26-32.
11. Lozano, F. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Rev Elsevier Doyma-Angiología. 2012; 65(4): 212-217.
12. Quesada O. Tratamiento de la trombosis venosa profunda. Rev Actualización médica periódica. 2011;123:1-31.
13. Quesada O. Nuevas guías para la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso. Rev Actualización médica periódica. 2012;131:1-36.
14. Recio-Mayoral. Lo más relevante del congreso europeo de cardiología, Estocolmo 2010. Rev. Elsevier Doyma-cardiocare. 2010; 45(4):172-173.