



Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Los nuevos anticoagulantes directos una revisión para la reflexión.

Dres. Viviana Domínguez, Pia Artagaveytía, Pedro Grosso, Florencia Galarraga, Carolina Amigo, Leticia Cuñetti y Gustavo Tamosiunas .

Hasta hace pocos años contábamos con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (HBPM) y warfarina para lograr la anticoagulación. De todas estas, la única que permite su administración vía oral es la warfarina. A pesar de lograr un buen efecto anticoagulante, la warfarina tiene una gran variabilidad inter e intraindividual, debe ser monitorizada estrechamente, además de presentar importantes interacciones farmacológicas. Desde el 2008 se han aprobado un nuevo grupo de anticoagulantes orales que se caracterizan por inhibir la cascada de la coagulación en forma más específica. En un principio fueron presentados por la industria farmacéutica como fármacos anticoagulantes eficaces comparables con HBPM y con warfarina, para uso oral, no requerir monitorización plasmática y tener menos interacciones que los antagonistas de la vitamina K. Como todo medicamento nuevo, el mayor problema es que se desconoce completamente su perfil farmacológico, en especial el perfil de seguridad. La evidencia acerca de su seguridad en los estudios disponibles es contradictoria.

Al analizar el perfil farmacológico destacamos que Dabigatran (BIBR-953; PM 471) y su pro-fármaco dabigatran etexilato (BIBR-1048; PM 723) son moléculas diseñadas a partir de la estructura del complejo formado por la trombina bovina, con un péptido inhibidor específico. Dabigatran inhibe de forma selectiva a la trombina humana, con una afinidad muy elevada (K_i : 4,5 nM) e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina (IC_{50}): 10 nM).

Dabigatran prolonga en forma dosis dependiente el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de ecarina (TE). Existe una correlación directa entre nivel plasmático y efecto, siendo su T_{max} a las 2 horas, su vida media de eliminación 8 horas, en pacientes con función renal normal, siendo su eliminación en un 80% por vía renal. Dabigatran no interactúa con CYP y es sustrato de glicoproteína P contraindicándose su uso concomitante con ketoconazol, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona

De las interacciones farmacodinámicas se destacan las producidas con otros fármacos con efecto anticoagulante o fármacos que favorecen el sangrado: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

Sus indicaciones aprobadas son prevención primaria ETEV, TVP y TEP post artroplastia programada, prevención ACV y embolia sistémica en FA no valvular, tratamiento TVP y/o TEP, prevención de recurrencia de TVP y TEP

En cuanto a su perfil de seguridad las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con mayor frecuencia, como es de esperar en un anticoagulante, son los episodios de hemorragia. El problema de la entidad y frecuencia de tales sangrados solo el uso en condiciones de la práctica clínica lo dirá. Se contraindica en pacientes con hemorragia activa clínicamente significativa, y en pacientes con tratamiento concomitante con otro anticoagulante.

Del seguimiento de las agencias reguladoras internacionales, surge la necesidad de monitorización de la respuesta farmacológica de este anticoagulante. Esto surge de una preocupación acerca de la amplia variabilidad de sus niveles plasmáticos, los cuáles se asocian con riesgo de sangrado encontrado en el sub-estudio realizado a partir de los datos del estudio RE-LY publicado a fines del 2013. Recordemos que la variabilidad de niveles plasmático generaría variabilidad en el efecto anticoagulante, elemento de importancia a tener en cuenta a la hora de decidir su uso y compararlo con otros anticoagulantes orales como warfarina. Luego de un mes del tratamiento por ejemplo, la dosis de 150 mg cada 12 horas determina niveles plasmáticos en un rango de 2.3 ng/ml a 1000 ng/ml. Esta gran variabilidad es una característica no deseable en un anticoagulante, y se contradice con las características de estabilidad y no requerimiento de monitorización con el que se promueve su uso. Esto plantea por otro lado la contraindicación en grupos de riesgo, ya sea pacientes con compromiso renal o hepático hasta conocer un método de monitorización eficaz para realizar el ajuste de dosis.

A pesar de que se nos presenta como un medicamento que no requiere monitorización; el análisis de su perfil farmacológico, el hecho de tener una correlación directa entre concentración plasmática y efecto, el hecho de tener una gran variabilidad interindividual, una eliminación en un 80% renal y el ser sustrato de la glicoproteína P hacen obligatorio plantear la necesidad de una estrecha monitorización del tratamiento ya sea por determinaciones plasmáticas o por crisis.

Rivaroxaban (BAY 59-7939; PM 435) es un inhibidor potente y selectivo del FXa con una K_i 0,4 nM. La acción inhibidora de rivaroxaban sobre el FXa es independiente de la presencia de antitrombina. Rivaroxabán también presenta una relación directa entre concentración plasmática y efecto. La inhibición del FXa ejercida por rivaroxaban reduce la generación de trombina. Presenta además un perfil farmacocinético no lineal. Las C_{max} se corresponden con la máxima inhibición del factor Xa. Se elimina un 66% por vía renal y el resto en forma inalterada por vía digestiva.

Se metaboliza por citocromos y es sustrato de glicoproteína P. La administración conjunta de rivaroxaban con inhibidores potentes de CYP3A4 y de la gp-P incrementa el efecto de rivaroxaban. Esto determina tomar precauciones en relación a pacientes que toman otros medicamentos que interfieren en este sistema metabolizador. Están contraindicados por esto los tratamientos con ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol o ritonavir. Con inhibidores menos potentes de CYP3A4 y / o P-glicoproteína se deben usar con precaución por lo tanto debe cuidarse el uso concomitante de : amiodarona, ciclosporina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, zumo de pomelo, quinidina, tacrolimus, verapamilo

Asimismo la coadministración de rivaroxaban con inductores potentes de CYP3A4 y gp-P puede reducir sus niveles y eficacia clínica. Recordemos algunos inductores del sistema: carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan.

Se debe tener precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia (interacción farmacodinámica), como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos y antidepressivos del tipo de ISRS y ISRNS.

Sus indicaciones aprobadas son: Prevención ACV y embolia sistémica en FA no valvular, tratamiento TVP y TEP y prevención eventos aterotrombóticos en Sd. Coronario agudo con enzimas alteradas asociado a AAS y tienopiridinas

Como es de esperar su principal efecto adverso también son los sangrados, y se encuentra contraindicado en pacientes con hemorragia activa clínicamente significativa, hepatopatía asociada a coagulopatía, embarazo y lactancia. Como advertencia se destaca el riesgo de hemorragia, la precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave así como en insuficiencia hepática moderada.

Según su ficha técnica se puede monitorizar su efecto mediante la determinación de anti-Factor Xa cuantitativo calibrado.

Se ha reportado la dificultad del manejo del perioperatorio de los pacientes anticoagulados con rivaroxaban y se recomienda el seguimiento por hemoterapeuta.

Conclusiones

Los nuevos anticoagulantes orales han demostrado ser eficaces en comparación con las HBPM o warfarina en varias indicaciones.

El beneficio agregado de su administración oral probablemente determine que tengan su lugar en la terapéutica actual, aunque éstos también requieran estrecha monitorización y aún resta probar su eficacia en varias indicaciones de anticoagulación, la menor incidencia de interacciones y la mayor seguridad comparada con warfarina sugerida en la promoción de éstos medicamentos.

Como ocurre con todo anticoagulante el principal evento adverso de este nuevo grupo son los sangrados. De todos éstos, los que implican mayores complicaciones son los sangrados vinculados a los perioperatorios y los intracraneales.

Analizando su perfil farmacológico queda claro que existe una estrecha relación entre su concentración plasmática y su efecto y este se correlaciona con las modificaciones de los parámetros paraclínicos de los tiempos de coagulación. Por esto es fundamental su monitorización ya sea por niveles plasmáticos del fármaco o por el parámetro paraclínico validado para cada fármaco para poder hacer un uso racional y seguro de este nuevo grupo de medicamentos. Además se recomienda que se deba controlar al inicio y en forma periódica la función renal, esto es un punto fundamental ya que es la principal vía de eliminación de estos fármacos y por tanto su principal variable para ajustes de dosis intraindividuales.

A diferencia de lo propuesto en la campaña de promoción de estos medicamentos, poseen interacciones clínicamente relevantes de uso de medicamentos de alta prevalencia actualmente y otras situaciones que contraindican su uso concomitante.

Otro punto a destacar es que tanto para el riesgo hemorrágico de dabigatrán como de rivaroxaban no existe un antídoto específico, a diferencia de warfarina. En la ficha técnica de rivaroxaban se describe el uso de un agente procoagulante específico,

como el complejo de protrombina (CCP) aunque se destaca la limitada experiencia clínica en su uso en el control de hemorragias.

Dado que es un grupo de medicamentos en los que se debería realizar una estrecha monitorización que no se realiza y dado su perfil de seguridad, este es un grupo de medicamentos en los que se debe realizar una farmacovigilancia activa.

El médico tratante, que es en última instancia quien debe decidir la prescripción de estos nuevos fármacos a los pacientes, deberá valorar en forma estricta la relación riesgo beneficio en cada caso. Esto es especialmente cierto y pertinente para todo nuevo medicamento, ya que desconocemos cual va a ser su comportamiento "en sociedad" y solo el tiempo y su uso responsable determinará su permanencia. Esta valoración no debe realizarse en base a información incompleta ó sesgada por campaña publicitaria ya que la efectividad y la relación riesgo costo beneficio se investiga en la práctica clínica y no con estudios realizados en condiciones alejadas de la realidad. Además la frecuencia de eventos adversos será patrimonio de la farmacovigilancia que realicemos en conjunto. Por último debe considerarse que estos medicamentos a poco de salir han mostrado una variabilidad a priori, que es menester ponderar. Es importante en este sentido el rol de la academia, de las agencias (que no solo aprueban un registro sino que nos van dando información muy rica sobre lo que pasa cuando el nuevo medicamento se comienza a usar). Es importante destacar que para hacer una medicina basada en la evidencia bien entendida, no solo cuenta la evidencia disponible, sino tener en cuenta de qué evidencia disponemos (especialmente cuando solo proviene del proveedor), de la evaluación en conjunto con los pacientes y de la experiencia del médico (que es muy limitada frente a medicamentos nuevos) y de la responsabilidad de quien genera opinión, la cual debe ser independiente.

Contamos con nuevos anticoagulantes orales directos, que nos prometen constituir un adelanto en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, ojalá así sea.

Referencias

Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI: Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. Clin.Pharmacokinet 2009; 48:1-22.

Wienen W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N: In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. Thromb.Haemost 2007; 98:155-162.

Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W: 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.

Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stahle H, Rathgen K, Svard R: Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. J.Clin.Pharmacol 2005; 45:555-563.

van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A: Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010; 103:1116-1127.

Ficha técnica Dabigatran (Pradaxa).

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

Eriksson BI, Friedman RJ. Dabigatran etexilate: pivotal trials for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty. Clin Appl Thromb Hemost. 2009 Sep-Oct; 15 Suppl 1:25S-31S)

Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014; g4747)

Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding and the regulators. *BMJ* 2014;349g4517

Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding and the regulators. *BMJ* 2014;349g4517

Hoppensteadt D, Neville B, Cunanan J, Maddeni J, Perzborn E, Misselwitz F, Fareed J. Comparison of the anticoagulant properties of BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor - with fondaparinux and enoxaparin. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1):1120 (A).

Perzborn E, Harwart M: Inhibition of thrombin generation in human plasma by rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 2):PP-MO-184 (A).

Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel

Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G: Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:412-421.

Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf 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; 61:873-880.

Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf 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; 61:873-880.

Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W: Effect of Food, an Antacid, and the H2 Antagonist Ranitidine on the Absorption of BAY 59-7939 (Rivaroxaban), an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:549-558.

EMA. Ficha técnica Rivaroxaban (Xarelto).
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. 2012.

Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban or apixaban versus enoxaparin after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis and indirect treatment comparisons. *Brit Med J* 2012;344:e3675.doi:10,1136/bmj.e3675