

Trombosis venosa profunda: nuevos fármacos y futuras perspectivas terapéuticas

R. García Vidal, C. Berga Fauria y V. M. Paredero

Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona.

La prevención y el tratamiento de los fenómenos tromboembólicos venosos deberán modificarse en un futuro próximo. La llegada de dos nuevas clases de anticoagulantes: antifactor Xa y antifactor IIa abren una nueva perspectiva en un terreno en el que las heparinas de bajo peso molecular y los anticoagulantes orales tienen la exclusividad. Fondaparinux tiene el visto bueno para su introducción en el mercado como máximo representante de este grupo y empieza a ser utilizado. Entre los antitrombóticos directos existe el melagatrán y su forma oral, el ximelagatrán, que opta a ser el sustituto de los anticoagulantes orales.

PALABRAS CLAVE: trombosis venosa profunda, nuevos antitrombóticos, anticoagulantes, fondaparinux, ximelagatrán.

García Vidal R, Berga Fauria C, Martín Paredero V. Trombosis venosa profunda: nuevos fármacos y futuras perspectivas terapéuticas. *Rev Clin Esp.* 2006;206(6):281-3.

Deep vein thrombosis: new drugs and future therapeutic perspectives

Prevention and treatment of the venous thromboembolic phenomena should be modified in a near future. The arrival of two new classes of anticoagulants: antifactor Xa and anti-factor IIa, opens a new perspective in an area in which low molecular weight heparins and oral anticoagulants have the exclusivity. Fondaparinux has the approval for its introduction into the market as a maximum representative of this group and has begun to be used. Among the direct antithrombotics we find melagatran and its oral form, ximelagatran, that opts to be the substitute of oral anticoagulants.

KEY WORDS: deep vein thrombosis, new antithrombotic treatment, anticoagulation, fondaparinux, ximelagatran.

Introducción

El tratamiento actual de la trombosis venosa profunda (TVP) radica principalmente en la descoagulación; inicialmente por las heparinas de bajo peso molecular seguidas por los anticoagulantes orales. No obstante, esta modalidad terapéutica puede ser sustituida en un futuro próximo por la llegada de nuevas clases de fármacos.

Hace aproximadamente 20 años se inició la utilización de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) con la intención de favorecer la actividad antifactor X activado frente a la actividad antitrombina con el objetivo de potenciar la eficacia antitrombótica y de limitar el riesgo hemorrágico. Entre estas dos actividades ya conocidas aparecen dos nuevas moléculas: una, iniciada por la forma sintética de la secuencia de activación de la heparina (fondaparinux), que tiene una actividad puramente antiXa; la otra pertenece al grupo de las antitrombinas directas (factor anti-IIa), como son el melagatrán (forma inyectable) y el ximelagatrán (forma oral)¹.

El desarrollo clínico de los pentasacáridos está en fase de comercialización para la profilaxis de la TVP en cirugía ortopédica. Los ensayos clínicos, muy favorables, de profilaxis prolongada posterior a la fractura de cadera y de fase III para el tratamiento de la TVP y de la embolia pulmonar (EP) han sido ya presentados; los ensayos clínicos para la profilaxis en cirugía digestiva y oncológica se están desarrollando².

Fondaparinux y anti-Xa

Fondaparinux es un pentasacárido modificado que se une a la antitrombina. Esta interacción induce un cambio conformacional en la antitrombina que provoca que ésta neutralice selectivamente el factor Xa y en consecuencia se reduzca la generación de trombina. Tiene una biodisponibilidad de casi el 100% después de su administración subcutánea. Tiene un rápido inicio de acción. No se une a otras proteínas del plasma, plaquetas o endotelio y se elimina por el riñón. Su gran afinidad por la antitrombina resulta en una larga vida media (18 horas aproximadamente) que le permite una administración diaria sin afectar al tiempo de sangrado, TTPA ni INR².

Algunas de las ventajas sobre las HBPM incluyen su origen totalmente sintético, composición uniforme, larga vida media que no se une a otras proteínas (excepto la antitrombina) ni a plaquetas ni a factor pla-

Correspondencia: R. García Vidal.
C./ Castell de Miravet, 2-A, 2.º G.
43850 Cambrils-Vilaforuny (Tarragona).
Correo electrónico: ragavid@yahoo.es

Aceptado para su publicación el 23 de enero de 2006.

quetario 4 (PF4), por lo que es absolutamente seguro en pacientes con trombopenia secundaria a heparina (HIT). Ni fondaparinux ni HBPM requieren de monitorización y ambos medicamentos tienen eliminación renal, por lo que se acumulan en presencia de insuficiencia renal. Es por ello que el uso de fondaparinux está contraindicado cuando el aclaramiento de creatinina es $< 30 \text{ ml/min}^2$ (tabla 1).

El estudio Penthatlon³ ha permitido definir que 2,5 mg/sc/24 horas de fondaparinux (vida media de 17 horas) ofrece mayor eficacia para la prevención de la enfermedad tromboembólica en cirugía ortopédica. Cuatro estudios en fase III se han llevado a cabo para comparar la profilaxis de fondaparinux frente a enoxaparina en pacientes traumatológicos (fractura de cadera, prótesis total de cadera [PTC] y prótesis total de rodilla [PTR]). El metaanálisis⁴ de estos cuatro estudios muestra una reducción de un 55% de los fenómenos tromboembólicos a favor del fondaparinux. Individualmente 3 de los 4 estudios muestran una eficacia significativa, mientras que el otro afirma notar una tendencia favorable para el fondaparinux.

Una evaluación *post-hoc*² en referencia a la hora real de administración de fondaparinux después de la intervención muestra que las administraciones precoces (menos de 4 horas) se acompañaban de un aumento significativo de las hemorragias en la zona intervenida. Este aumento de hemorragias desaparece cuando la administración de fondaparinux se realiza entre las 6-8 horas después de la intervención. Por el contrario, la eficacia antitrombótica es relativamente independiente del tiempo de administración del pentasacárido (hasta la novena hora postquirúrgica), sugiriendo que la primera dosis debiera administrarse entre la sexta y la octava hora postquirúrgica.

Acerca del tiempo necesario de administración profiláctica de fondaparinux, el estudio PENTHIFRA +⁵ aporta datos por los que la duración de un mes reproduce resultados favorables. La determinación por un ensayo en fase II de la dosis eficaz de fondaparinux en el tratamiento de los fenómenos tromboembólicos venosos (7,5 mg) ha permitido definir el beneficio significativo respecto a la enoxaparina en un estudio fase III (MATISSE)⁶ sin aumentar los episodios hemorrágicos.

TABLA 1
Propiedades de heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux e idraparinux

Propiedades	HBMP	Fondaparinux
Origen	Mucosa porcina	Síntesis química
P. mol (Daltons)	5.000	1.728
Biodisponibilidad subcutánea	90%	100%
Objetivo	Múltiple Xa> IIa> IXa> Xia	FXa
Unión a otras proteínas	Sí	No
Anti Xa: anti IIa	2-5:1	Sólo Xa
Aclaramiento	Renal	Renal
Vida media	3-4 horas	17-21 horas
Efecto de la protamina	Neutralización parcial	No efecto
Potencial trombopenia	Bajo	Muy bajo

En resumen, fondaparinux es un fármaco que presenta más eficacia, pero también algo más de riesgo hemorrágico que las heparinas fraccionadas. Para asegurar que esta mayor eficacia se traduzca en efectividad clínica, hay que usarlo con precaución y de forma estricta en cuanto a sus indicaciones, contraindicaciones y tiempo de administración. Por otro lado, aún hay poca experiencia, tiene un coste más elevado que las heparinas fraccionadas y queda algún aspecto importante por aclarar, como es la duración de la profilaxis. Los pacientes con factores de riesgo (fundamentalmente pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica y pacientes con más de 65 años con obesidad o inmovilización prolongada) deben mantener la profilaxis durante 4-6 semanas y por tanto deben ser tratados con heparinas fraccionadas.

Ximelagatrán y las antitrombinas directas

Desde el descubrimiento y desarrollo de la warfarina no ha habido otro anticoagulante oral disponible. A causa del numeroso grupo de limitaciones y contraindicaciones de este último fármaco se ha descubierto un nuevo anticoagulante oral con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles y que no requiere de una estricta monitorización.

El melagatrán (inhibidor directo de la trombina) tiene una pobre biodisponibilidad cuando es administrado por vía oral. Es por ello que se logró sintetizar el ximelagatrán, que es conocido como la prodroga oral del melagatrán. Después de su administración oral se absorbe rápidamente y se transforma en melagatrán. Tarda aproximadamente unas dos horas en ejercer su acción anticoagulante máxima, tiempo que se asemeja al que necesitan las HBPM, y al contrario que la warfarina (de dos a tres días) no necesita otro medicamento anticoagulante que compense lo que tarda en ejercer su plena acción. Tiene una mínima unión a proteínas plasmáticas, su vida media es de unas 3-4 horas y tiene una eliminación fundamentalmente renal, por lo que debe administrarse con precaución cuando el aclaramiento de creatinina es < 50 , y está contraindicado si dicho aclaramiento es < 30 ².

Una de las ventajas del ximelagatrán respecto a la warfarina es la ausencia de interacciones con otros fármacos (fig. 1).

El primero de la clase de las antitrombinas directas por vía oral, ximelagatrán tiene por objetivo sustituir a los anticoagulantes actuales, tanto los heparínicos en la fase aguda como las antivitamina K en el tratamiento prolongado. Su utilización se apunta hacia varios frentes: la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), la fibrilación auricular y el tratamiento antitrombótico de los síndromes coronarios agudos⁷.

Los primeros ensayos de prevención han tenido lugar en intervenciones relacionadas con traumatología (estudios METHRO)⁸. El ensayo clínico Express⁹ mostraba la opción de administración preoperatoria de ximelagatrán mejor que la postoperatoria. Respecto al

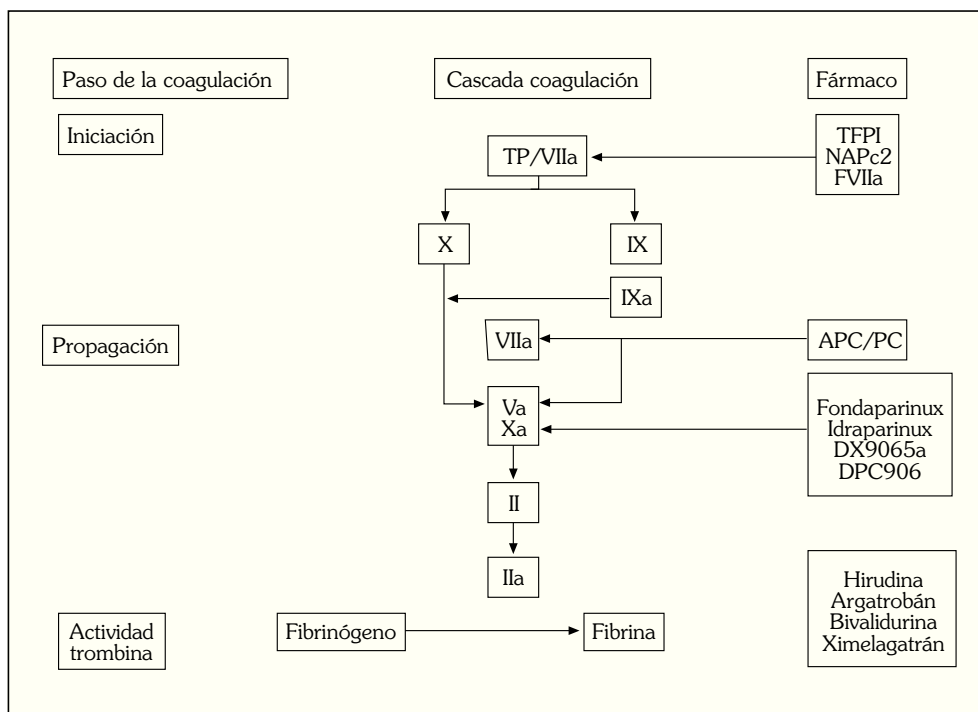


Fig. 1. Esquema de actuación de los nuevos anticoagulantes.

tratamiento de la ETEV son los estudios THRIVE¹⁰ los que han demostrado la eficacia y la buena tolerancia al administrar 36 mg dos veces al día. THRIVE 2 y 5 comparan pacientes con TVP con y sin EP en tratamiento con ximelagatran, y el resto de los pacientes con el tratamiento actual durante 6 meses. En THRIVE 3 reciben un tratamiento suplementario a lo largo de 18 meses con ximelagatran respecto la abstención. Los resultados que estos estudios muestran revelan una significativa eficacia a favor de los 18 meses extra de tratamiento (sin incrementar los episodios hemorrágicos). En este caso tampoco se plantea realizar control con ningún parámetro analítico¹⁰.

Ximelagatran presenta una serie de ventajas respecto al resto de estrategias utilizadas para prevenir los episodios tromboembólicos en cirugía ortopédica:

- 1) Ofrece una protección predecible frente al riesgo de episodios trombóticos en pacientes sometidos a cirugía de cadera o rodilla.
- 2) Disminuye de manera significativa el número de transfusiones requeridas (METHRO III) respecto a las heparinas de bajo peso molecular.
- 3) No se ha relacionado con episodios de trombocitopenia.
- 4) Desde el punto de vista de su mecanismo de acción inhibe tanto la trombina libre como la ligada al trombo.
- 5) Su administración oral permite tanto un ingreso inmediatamente previo a la cirugía como un alta precoz.
- 6) Los costes asociados a su administración son muy inferiores a los de los antitrombóticos al uso.

Estos fármacos están ya en fase de comercialización en algunos países de Europa. En España se está empezando a experimentar con ellos. Su uso y utiliza-

ción dependerá, cómo no, del coste que suponga para la sanidad. Análisis económicos del fondaparinux indican un incremento considerable en el presupuesto con su utilización, al contrario de lo que sucede con el ximelagatran.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dobesh PP, Karissa K. The future of anticoagulation. *J Pharm Practice*. 2004;5:370-84.
2. Weitz JI, Hirsh J, Meyer M. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. New anticoagulant drugs. *Chest*. 2004;126:265S-86S.
3. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG, European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet*. 2002;359:1715-20.
4. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, PENTATHALON 2000 Study. Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002;359:1721-6.
5. Eriksson BI, Lassen MR. PENTasaccharide in Hip-FRA-cture Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1337-42.
6. The MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349:1695-702.
7. Gustafsson D, Nystrom JE, Carlsson S, Bredberg U, Eriksson U, Gyzander E, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects. *Thromb Res*. 2001;101:171-81.
8. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P, Dahl OE, Lindbratt S, Bylock A, et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1441-7.
9. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. The oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, and its subcutaneous form melagatran, compared with enoxaparin for prophylaxis of venous thromboembolism in total hip or total knee replacement: the EXPRESS study [abstract]. *Blood*. 2002;100:299.
10. Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D, Welin LT, Frison L, Schulman S, et al. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost*. 2003;1:41-7.