



FORMACIÓN CONTINUADA - TERAPÉUTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

J.M. Calvo Romero^{a,*} y E.M. Lima Rodríguez^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Ciudad de Coria, Coria, Cáceres, España

^b Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud de Montehermoso, Montehermoso, Cáceres, España

Recibido el 5 de septiembre de 2012; aceptado el 21 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Dabigatrán;
Rivaroxabán;
Enfermedad
tromboembólica
venosa;
Tromboembolia
pulmonar;
Trombosis venosa
profunda

KEYWORDS

Dabigatran;
Rivaroxaban;
Venous
thromboembolic
disease;
Pulmonary
thromboembolism;
Deep vein thrombosis

Resumen El rivaroxabán es un inhibidor directo de factor X activado y el dabigatrán un inhibidor directo de la trombina. Estos nuevos anticoagulantes orales han demostrado en ensayos clínicos su eficacia y seguridad en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar).

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

New oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic disease

Abstract Rivaroxaban is a direct inhibitor of activated factor X, and dabigatran is a direct inhibitor of thrombin. These new oral anticoagulants have demonstrated to be effective and safe in clinical trials on the treatment of venous thromboembolic disease (deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism).

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP), es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La incidencia anual estimada en España varía entre 63 y 154 casos por cada 100.000 habitantes^{1,2}. Casi el 20% de los pacientes con ETV puede presentar episodios

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jm.calvo@orangemail.es
(J.M. Calvo Romero).

adversos (muerte, recurrencia y/o hemorragia mayor) en los primeros meses después del diagnóstico mientras reciben tratamiento anticoagulante³. La mortalidad de la ETV sigue siendo elevada. En el Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE), la mortalidad global a los 3 meses fue del 8,6%⁴. Todos estos datos sugieren que existe un campo de mejora en la prevención y el tratamiento de la ETV. En este artículo se revisan los resultados en el tratamiento de la ETV de 2 nuevos anticoagulantes orales, el rivaroxabán y el dabigatrán.

Rivaroxabán

El rivaroxabán inhibe de forma directa, potente, reversible y altamente selectiva el factor X activado (Xa), que tiene un papel central en la cascada de la coagulación⁵⁻⁸. Se administra por vía oral, junto con alimentos (ya que la absorción es mayor), tiene una biodisponibilidad del 80-90% y una vida media de 5-13 h⁵⁻⁸. Su eliminación es hepática en un 70% y renal en un 30%⁵⁻⁸. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min. En los casos con aclaramiento de creatinina de 15 a 30 ml/min se podría utilizar con extrema precaución, sin olvidar que estos pacientes fueron excluidos en los ensayos clínicos publicados con rivaroxabán.

El rivaroxabán se metaboliza entre otras vías por el citocromo P450. Se han descrito interacciones con inhibidores del citocromo P450 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir) e inductores (carbamazepina, rifampicina, fenitoína, hierba de San Juan)⁵⁻⁸. Es sustrato de proteínas transportadoras como la glucoproteína P, por lo que no debe asociarse con inhibidores de esta proteína como la quinidina⁵⁻⁸. La respuesta anticoagulante es predecible, por lo que no precisa generalmente monitorización⁵⁻⁸. Prolonga el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), pero ninguno de ellos mide el efecto anticoagulante del rivaroxabán de forma fiable⁵⁻⁸. En los casos en que sea necesario determinar el efecto anticoagulante, un método cromogénico de medida de la actividad antifactor Xa y el TP determinado mediante calibradores para el rivaroxabán parecen adecuados^{9,10}. El concentrado de complejo protrombínico puede revertir el efecto anticoagulante del rivaroxabán¹¹. Está en desarrollo un antídoto específico para los inhibidores del factor Xa, que es un factor Xa recombinante o derivado del plasma^{7,12}.

Ensayos clínicos con rivaroxabán

El estudio EINSTEIN-DVT¹³ comparó de forma abierta rivaroxabán (15 mg 2 veces al día durante 3 semanas seguido por 20 mg al día) con enoxaparina subcutánea seguida de un antagonista de la vitamina K (AVK), warfarina o acenocumarol (titulado para conseguir una ratio internacional normalizada [INR] de 2 a 3), durante 3, 6 (63% de los pacientes) o 12 meses en 3.449 pacientes con TVP aguda sintomática. Fueron excluidos entre otros los pacientes con aclaramiento menor de 30 ml/min, hepatopatía clínicamente significativa, hemorragia activa o alto riesgo de hemorragia, hipertensión arterial no controlada o consumo de potentes inductores o inhibidores del citocromo P450. El tiempo en rango terapéutico (TRT) en los pacientes tratados

con AVK fue del 58%. El 2,1% de los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron ETV recurrente sintomática frente al 3% de los tratados con enoxaparina-AVK ($p = 0,08$, para superioridad). La frecuencia de hemorragia mayor (0,8 y 1,2%, respectivamente) y de hemorragia clínicamente relevante (7,3 y 7%, respectivamente) fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en la mortalidad ni en la frecuencia de suspensión del tratamiento debida a efectos adversos. El beneficio neto clínico (incluyendo ETV recurrente sintomática y hemorragia mayor) fue del 2,9% en los pacientes tratados con rivaroxabán y del 4,2% en los que recibieron enoxaparina-AVK.

El estudio EINSTEIN-PE¹⁴ comparó de forma abierta rivaroxabán con enoxaparina-AVK con un diseño igual al del estudio EINSTEIN-DVT en 4.832 pacientes con TEP aguda sintomática durante 3, 6 (57% de los pacientes) o 12 meses. El TRT en los pacientes tratados con AVK fue del 63%. El 2,1% de los pacientes tratados con rivaroxabán y el 1,8% de los tratados con enoxaparina-AVK tuvieron ETV recurrente sintomática ($p = 0,003$, para no inferioridad). La frecuencia de hemorragia mayor fue significativamente menor en el grupo tratado con rivaroxabán (1,1 frente a 2,2%, $p = 0,003$). La frecuencia de hemorragia clínicamente relevante fue similar en ambos grupos (9,5% con rivaroxabán y 9,8% con enoxaparina-AVK). No hubo diferencias en la mortalidad ni en la frecuencia de suspensión del tratamiento debida a efectos adversos. El beneficio neto clínico favoreció al rivaroxabán (3,4 frente a 4%).

El estudio EINSTEIN-Extension¹³ comparó con un diseño doble ciego durante 6 o 12 meses rivaroxabán (20 mg al día) con placebo en 1.396 pacientes con ETV (33% con TEP y casi el 75% con ETV «idiopática») que habían completado 6 o 12 meses de tratamiento con rivaroxabán o un AVK. Los criterios de exclusión fueron los mismos que en el estudio EINSTEIN-DVT. El 1,3% de los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron ETV recurrente sintomática frente al 7,1% de los que recibieron placebo. La frecuencia de hemorragia mayor en los pacientes tratados con rivaroxabán fue solo del 0,7%. La frecuencia de hemorragia clínicamente relevante fue del 5,4% en los pacientes tratados con rivaroxabán y del 1,2% en los pacientes que recibieron placebo. El beneficio neto clínico fue del 2% en los pacientes tratados con rivaroxabán y del 7,1% en los que recibieron placebo.

Dabigatrán

El dabigatrán actúa inhibiendo directamente de forma potente, competitiva y reversible la trombina, bloqueando la formación de fibrina a partir de fibrinógeno y la agregación plaquetaria dependiente de la trombina^{6-8,15}. Se administra por vía oral como un profármaco, el dabigatrán etexilato. La biodisponibilidad es aproximadamente del 7%^{6-8,15}. La absorción es mayor en medio ácido, por lo que el fármaco se formula con un núcleo de ácido tartárico que crea un microambiente ácido^{6-8,15}. Los alimentos no disminuyen la absorción, pero sí la cirugía ortopédica y los inhibidores de la bomba de protones^{6-8,15}. No obstante, este efecto de los inhibidores de la bomba de protones no se considera clínicamente significativo^{6-8,15}. Una vez absorbido en el estómago e intestino delgado, es metabolizado por esterasas ubicuas que se encuentran fundamentalmente en el plasma,

convirtiéndose en el metabolito activo, el dabigatrán. La vida media es de unas 12-17 h, no se metaboliza en el hígado y se elimina en un 80% por el riñón^{6-8,15}. En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min está contraindicado, y en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min se debería reducir la dosis^{6-8,15}.

La amiodarona, el verapamilo, la claritromicina y sobre todo la quinidina son inhibidores de la glucoproteína P, de la que es sustrato el dabigatrán, por lo que estos fármacos aumentan los niveles plasmáticos de dabigatrán^{6-8,15}. El uso de quinidina está contraindicado, y la dosis de dabigatrán debería reducirse si se administra conjuntamente con los otros inhibidores^{6-8,15}. La rifampicina y la hierba de San Juan son inductores de la glucoproteína P^{6-8,15}. La dispepsia (incluido el dolor abdominal) es relativamente frecuente, ya que ocurre en aproximadamente el 11% de los pacientes tratados durante una media de 2 años¹⁶. No hay evidencia de hepatotoxicidad asociada al dabigatrán, al contrario que lo que ocurre con el ximelagatrán. El dabigatrán tiene una farmacocinética predecible, por lo que no requiere habitualmente monitorización de su efecto anticoagulante^{6-8,15}. Causa una prolongación del TTPA, pero con una relación curvilínea con una meseta a concentraciones altas¹⁷. También puede prolongar el TP, pero este es poco sensible al efecto anticoagulante del dabigatrán. Los métodos más sensibles para determinar el efecto anticoagulante del dabigatrán son el tiempo de trombina y el tiempo de ecarina¹⁸. No hay antídoto específico. El concentrado de complejo protrombínico no revierte el efecto anticoagulante del rivaroxabán¹¹. Está en desarrollo un antídoto específico basado en un anticuerpo monoclonal¹².

Ensayos clínicos con dabigatrán

El estudio RE-COVER¹⁹ comparó con un diseño doble ciego dabigatrán (150 mg cada 12 h) con warfarina (dosificada para conseguir una INR de 2 a 3) en 2.564 pacientes con ETV aguda (31% con TEP) con una edad media de 55 años durante 6 meses. Fueron excluidos entre otros los pacientes con TEP con inestabilidad hemodinámica, enfermedad cardiovascular reciente, aclaramiento menor de 30 ml/min, hepatopatía clínicamente significativa o alto riesgo de hemorragia. Todos los pacientes recibieron tratamiento agudo con un anticoagulante parenteral (la mayoría con heparina de bajo peso molecular) durante al menos 5 días. La primera dosis de dabigatrán se administró en las 2 h previas al momento correspondiente a la siguiente dosis del anticoagulante parenteral o en el momento de la suspensión de la heparina no fraccionada intravenosa. El TRT de los pacientes tratados con warfarina fue del 60%. El 2,4% de los pacientes tratados con dabigatrán tuvo una recurrencia de la ETV frente al 2,1% de los tratados con warfarina. La frecuencia de hemorragias mayores fue similar (1,6 frente a 1,9%), pero el total de hemorragias fue menor con dabigatrán (16,1 frente a 21,9%). La mortalidad y la frecuencia de síndrome coronario agudo y alteraciones de la función hepática fueron similares en ambos grupos. La suspensión del tratamiento por efectos adversos, sobre todo dispepsia, fue más frecuente en el grupo tratado con dabigatrán (9 frente a 6,8%). Los resultados del estudio RE-COVER II²⁰ se comunicaron en la Reunión Anual de la *American Society of Hematology* de

2011. Incluyó 2.568 pacientes con ETV aguda, y las frecuencias de recurrencia y hemorragia mayor fueron similares en ambos grupos, pero la frecuencia del total de hemorragias fue menor en los pacientes tratados con dabigatrán que en los tratados con warfarina.

Los resultados de los estudios RE-MEDY y RE-SONATE se comunicaron en el Congreso de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* de 2011. El estudio RE-MEDY²¹ comparó con un diseño doble ciego dabigatrán (150 mg/12 h) con warfarina (dosificada para conseguir una INR de 2 a 3) en 2.856 pacientes con ETV durante un periodo adicional de 6 a 36 meses tras un periodo inicial de tratamiento anticoagulante de 3 a 12 meses, observándose una frecuencia de recurrencia similar (1,8 frente a 1,3%, $p = 0,03$, para no inferioridad) y una menor frecuencia de hemorragia mayor (0,9 frente a 1,8%) y del total de hemorragias (19 frente a 26%) con dabigatrán, pero con un aumento de la frecuencia de síndrome coronario agudo en los pacientes tratados con dabigatrán (0,9 frente a 0,2%, $p = 0,02$). El estudio RE-SONATE²² comparó con un diseño doble ciego dabigatrán (150 mg/12 h) con placebo en 1.343 pacientes con ETV durante 6 meses tras un periodo inicial de tratamiento anticoagulante de 6 a 18 meses, observándose una frecuencia de recurrencia menor en el grupo tratado con dabigatrán (0,4 frente a 5,6%), una frecuencia baja de hemorragia mayor en ambos grupos (0,3 frente a 0,1%) y una mayor frecuencia de hemorragia clínicamente relevante en el grupo tratado con dabigatrán (5,3 frente a 1,8%).

Conclusiones

La Guía del *American College of Chest Physicians* (ACCP) de 2012 no establece ninguna recomendación definitiva sobre el rivaroxabán ni el dabigatrán en el tratamiento de la ETV, debido a que se conocía en el momento de su redacción que iban a aparecer nuevos estudios²³. No se conocen los efectos a largo plazo del tratamiento con estos nuevos anticoagulantes orales en la ETV. En el estudio ROCKET-AF²⁴, que incluyó más de 7.000 pacientes con fibrilación auricular tratados con rivaroxabán durante una media de 590 días no se detectaron efectos adversos destacables. En el estudio RE-LY^{16,25}, que incluyó más de 12.000 pacientes con fibrilación auricular tratados con dabigatrán durante una media de 2 años, la dispepsia fue un efecto adverso relativamente frecuente, y además hubo un aumento de la frecuencia de infarto agudo de miocardio en los pacientes tratados con dabigatrán frente a los tratados con warfarina.

No existen estudios comparando el rivaroxabán con el dabigatrán en el tratamiento de la ETV. No obstante, el rivaroxabán puede tener ciertas ventajas sobre el dabigatrán: la dosificación única diaria (pasadas las 3 primeras semanas) que facilita el cumplimiento, la posibilidad de revertir el efecto anticoagulante¹¹, su menor eliminación renal (que puede limitar las complicaciones hemorrágicas descritas con dabigatrán especialmente en pacientes mayores de 80 años con función renal reducida, y en pacientes que sufren un deterioro de la función renal por alguna enfermedad intercurrente^{26,27}), la ausencia de dispepsia como efecto adverso y de un riesgo aumentado de infarto agudo de miocardio y el permitir obviar el tratamiento inicial con un anticoagulante por vía parenteral.

Se recomienda monitorizar periódicamente la función renal en los pacientes tratados con rivaroxabán y dabigatrán, sobre todo si la función renal está alterada. El rivaroxabán y el dabigatrán pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de pacientes con una INR «lábil» y un TRT por debajo del 60-65%, teniendo en cuenta que las complicaciones trombóticas y hemorrágicas se relacionan estrechamente con el TRT^{28,29}. Recientemente se ha descrito que los pacientes con ETV con un TRT por encima del 70% tienen un considerable menor riesgo de recurrencia, pero este objetivo es difícil de conseguir, ya que por ejemplo el TRT medio en ese estudio fue solo del 57%²⁹. El rivaroxabán y el dabigatrán pueden además permitir prolongar el tratamiento anticoagulante en una mayor proporción de pacientes con ETV y riesgo moderado-alto de recurrencia, si se confirma el bajo riesgo de hemorragia mayor descrito en los estudios EINSTEIN-Extension¹³ y RE-SONATE²².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Supl 2:2-9.
2. Calvo Romero JM, Arévalo Lorido JC, Romero Requena J, Pérez Alonso JL, Ortiz Descane C, Gutiérrez Montaña C, et al. Enfermedad tromboembólica venosa en un área rural del sur de Extremadura (España). *An Med Interna*. 2005;22:465-8.
3. Calvo-Romero JM, Lima-Rodríguez EM. Adverse outcomes in patients with venous thromboembolic disease from a rural population. *South Med J*. 2008;101:601-3.
4. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al., RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
5. Romualdi E, Ageno W. Oral Xa inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:727-37.
6. Galanis T, Thomson L, Palladino M, Merli GJ. New oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;31:310-20.
7. DeLoughery TG. Practical aspects of the oral new anticoagulants. *Am J Hematol*. 2011;86:586-90.
8. Soff GA. A new generation of oral direct anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:569-74.
9. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, et al., for the Rivaroxaban Anti-Factor Xa Chromogenic Assay Field Trial Laboratories. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost*. 2012;107:379-87.
10. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Flem LL, Guinet C, et al., for the Rivaroxaban Prothrombin Time Field Trial Laboratories. Evaluation of the prothrombin time for measuring rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls: results of a multicenter field trial. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:150-8.
11. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-9.
12. Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1:119-26.
13. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al., EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
14. Büller HR, Prins MH, Lensing AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al., EINSTEIN-PE investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97.
15. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wiene W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1885-9.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
17. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1573-80.
18. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116-27.
19. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al., RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52.
20. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, et al. Randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RE-COVER II) [abstract]. *Blood*. 2011;118:205.
21. Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ, Kakkar A, Kearon C, Kvamme AM, et al. Dabigatran or warfarin for extended maintenance therapy of venous thromboembolism [abstract]. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 2:731-2.
22. Schulman S, Baanstra D, Eriksson H, Goldhaber S, Kakkar A, Kearon C, et al., the RE-SONATE Study Group. Dabigatran vs. placebo for extended maintenance therapy of venous thromboembolism [abstract]. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 2:22.
23. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 Suppl 2:419-94.
24. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6.
26. Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PT, et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2011;171:1285-6.
27. Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*. 2012;366:864-6.
28. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 Suppl 2:44-88.
29. Gallagher AM, de Vries F, Plumb JM, Haß B, Clemens A, van Staa TP. Quality of INR control and outcomes following venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:370-8.