

Avances en anticoagulación oral: papel del rivaroxabán

Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica

José Mateo*

Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Palabras clave:

Anticoagulación
Dabigatrán
Apixabán
Rivaroxabán
Trombosis
Fibrilación auricular

RESUMEN

El tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K es muy complejo. Los nuevos inhibidores directos de la trombina y del factor X activado pueden administrarse a dosis fijas y no precisan sistemáticamente monitorización ni ajuste de dosis para asegurar su eficacia y su seguridad. Se han finalizado con resultados positivos diversos ensayos de fase III en profilaxis de la tromboembolia venosa en cirugía ortopédica, tratamiento de la tromboembolia venosa, o prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. Dado que las pruebas de laboratorio disponibles no son precisas y no se conoce el grado de anticoagulación, y además varían en función del intervalo entre dosis, es necesario considerar las interacciones farmacológicas y el estado de la función renal. En el futuro, las preferencias del paciente y las características farmacológicas serán relevantes para optimizar el tratamiento. Estos nuevos fármacos representan un nuevo paradigma para la anticoagulación con ventajas a largo plazo para el paciente.

Novel Oral Anticoagulants and Their Role in Clinical Practice

ABSTRACT

Anticoagulant therapy with vitamin-K antagonists is highly complex. Novel direct thrombin and Xa inhibitors can be administered at a fixed dose without routine monitoring and dosage adjustment to ensure their effectiveness and safety. A number of phase-III trials for the prevention of venous thromboembolism associated with orthopedic surgery, for the treatment of venous thromboembolism, and for stroke prevention in patients with atrial fibrillation have been completed, with positive results. Attention to drug interactions and renal function will be required, as methods to measure their effects are not precise, cannot quantify the degree of anticoagulation, and are influenced by the changes in drug concentrations during the dosing interval. In the future, patient preferences and pharmacologic characteristics of individual drugs will be able to be matched to optimize therapy. These new agents represent a new paradigm for anticoagulation that promises to improve patient care in the long term.

Keywords:

Anticoagulation
Dabigatran
Apixaban
Rivaroxaban
Thrombosis
Atrial fibrillation

INTRODUCCIÓN

Durante décadas, la anticoagulación oral en el tratamiento y prevención de la tromboembolia venosa ha sido posible gracias a la utilización de fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK)¹⁻⁴. Los AVK también han hecho posible la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular (FA), la prevención de embolias y trombosis en portadores de válvulas mecánicas cardíacas y para otras indicaciones^{5,6}. El número de pacientes anticoagulados en nuestro medio es muy elevado. Se calcula que en España 13,2/1.000 habitantes reciben AVK⁷. Los AVK son fármacos de manejo complejo. Su margen terapéutico es estrecho y requieren monitorización periódica para conseguir mantener unos niveles razonables de seguridad y eficacia⁸. Además, los AVK tienen múltiples interacciones con otros fármacos, con la ingesta die-

tética de vitamina K o alcohol, con enfermedades intercurrentes y otros factores. Se han realizado avances significativos en el manejo de los AVK mediante unidades de control del tratamiento anticoagulante y con la introducción del autocontrol y automanejo por los propios pacientes^{8,9}. No obstante, en la práctica habitual siguen existiendo muchos problemas y se calcula que los AVK están implicados en gran número de ingresos hospitalarios, urgencias y complicaciones hemorrágicas. En Estados Unidos son los fármacos más frecuentemente implicados en hospitalizaciones urgentes de ancianos¹⁰.

La investigación para encontrar una alternativa a los AVK se ha centrado en el desarrollo de un anticoagulante oral con amplio margen terapéutico y escasa variabilidad intraindividual e interindividual que pueda administrarse con una dosis fija sin necesidad de monitorizar sistemáticamente la coagulación y con pocas interacciones. El antioa-

*Autor para correspondencia: Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Correo electrónico: jmateo@santpau.cat (J. Mateo).

Abreviaturas

AVK: antagonistas de la vitamina K
FA: fibrilación auricular
GP-P: glucoproteína P

gulante ideal, además, tendría que ser más seguro y eficaz que los AVK. En la actualidad existen tres inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) con indicaciones aprobadas en profilaxis y tratamiento antitrombótico en diferentes situaciones¹¹.

Dado que va a haber diversos anticoagulantes disponibles, es preciso entender bien la farmacología, la farmacocinética, la farmacodinámica y su papel terapéutico. Es poco probable que un único fármaco reemplace a los AVK en todas las indicaciones y, como habrá diversas opciones, será necesario un proceso de selección específico ajustado para cada paciente.

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES APROBADOS Y EN DESARROLLO AVANZADO

Los cuatro nuevos anticoagulantes con desarrollo clínico más avanzado son dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Su farmacología y su farmacocinética se recogen en la tabla 1¹²⁻¹⁵. Al contrario que los anticoagulantes disponibles hasta el momento, estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) directamente, en lugar de a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos (fig.). Aunque su unión a la zona catalítica de la trombina o del factor Xa es reversible, actualmente no existen antídotos. Su inicio de acción es rápido, tanto como el de las heparinas subcutáneas. Hay otros fármacos en desarrollo, como el darexabán y el betrixabán (inhibidores del factor Xa y de la trombina), pero no tienen estudios en fase III finalizados^{14,16}.

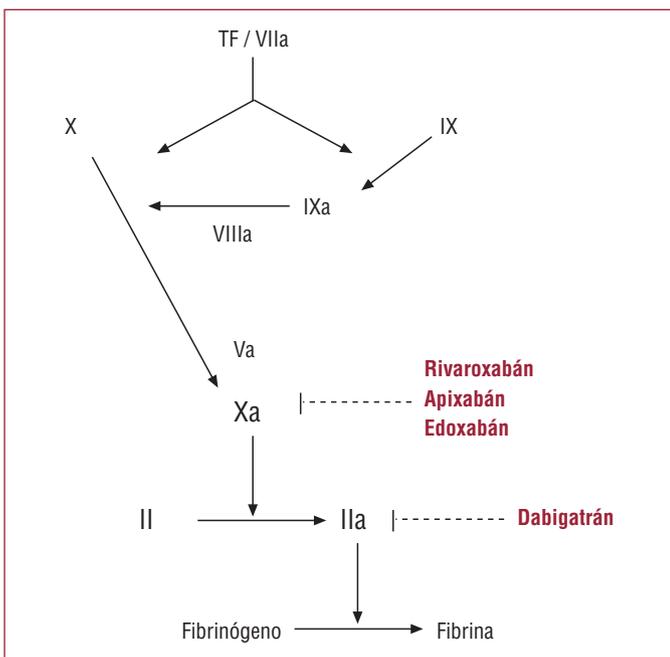


Figura. En el esquema se sitúan las dianas terapéuticas de los nuevos anticoagulantes orales en los puntos clave de las reacciones finales de la coagulación. La inhibición del factor Xa impide la formación del complejo protrombinasa y, por lo tanto, la formación de trombina (IIa) a partir de protrombina (II). La inhibición directa de la trombina impide la formación de fibrina a partir de fibrinógeno.

Tabla 1

Características de los nuevos anticoagulantes orales

Característica	Dabigatrán ¹⁵	Rivaroxabán ¹⁴	Apixabán ¹²	Edoxabán ¹¹
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular (Da)	628	436	460	548
Unión a proteínas (%)	3	> 90	87	54
Biodisponibilidad (%)	6	80	50	50
T _{máx} (h)	2	3	3	1-2
Semivida (h)	12-17	9-12	8-15	9-11
Excreción renal	80	33% fármaco inactivo	25	35
Dializable	Sí	No	No	No
Metabolismo CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	< 4% CYP3A4
Transporte de GP-P	Sí	Sí	Sí	Sí

CYP: citocromo P450; GP-P: glucoproteína P; T_{máx}: tiempo hasta la concentración máxima.

Rivaroxabán

El rivaroxabán es un inhibidor potente y selectivo del factor Xa. Se une al centro activo del factor Xa y lo inhibe de manera reversible y competitiva. Inhibe el factor Xa libre y el Xa unido en el complejo protrombinasa. Se absorbe vía oral y su biodisponibilidad es superior al 80%. La comida no interfiere en su absorción. El pico plasmático se consigue a las 3 h y la semivida es de 5-9 h en adultos jóvenes y 11-13 h en ancianos. Un tercio se excreta vía renal sin metabolizar, y el resto de forma inactiva vía renal y en heces en partes iguales. Como otros inhibidores directos del factor Xa, el rivaroxabán prolonga el tiempo de protrombina y reduce el tiempo de tromboplastina parcial activado (TPA). El mejor test para monitorizar su concentración en plasma es la dosificación de unidades de inhibición del factor Xa (anti-Xa)¹⁷. Carece de antídoto, pero hay datos preclínicos de que la administración de concentrado de factores del complejo protrombínico puede ser de utilidad para corregir las alteraciones biológicas en la hemostasia¹⁸. No obstante, esto puede no reflejar su eficacia en el sangrado producido por el rivaroxabán¹⁹.

Apixabán

El apixabán es un inhibidor selectivo y reversible del centro activo del factor Xa. Al igual que el rivaroxabán, inhibe el factor Xa libre y el que está unido en el complejo protrombinasa. El fármaco se absorbe vía oral y su biodisponibilidad es superior al 50%. El pico plasmático se consigue a las 3 h y su semivida puede oscilar entre 8 y 15 h. Aproximadamente el 25% se excreta vía renal, mientras el resto aparece en las heces²⁰. La alteración de las pruebas de hemostasia es similar a la que produce el rivaroxabán. Carece de antídoto y es posible que la administración de concentrado de factores del complejo protrombínico sea de utilidad.

Dabigatrán etexilato

El dabigatrán etexilato se transforma por las esterasas en dabigatrán, que es su metabolito activo. Es un inhibidor directo de la trombina. La biodisponibilidad vía oral es baja, del 6%. El pico plasmático se consigue en 2 h y la semivida es de 8 h tras una dosis única y de 12-17 h tras múltiples dosis. El 80% se elimina vía renal sin metaboli-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019375>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019375>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)