

Trombopprofilaxis: La Inyeccion o la Pastilla?

José M. Ceresetto

*Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires
e-mail: jceresetto@intramed.net.ar*

*Fecha de recepción: 24/4/09
Fecha de aprobación: 30/5/09*



REVISIÓN

HEMATOLOGIA, Vol. 13 N° 2: 53-67
Mayo-Agosto 2009

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa es la principal causa de muerte prevenible en pacientes internados y constituye un serio problema para el sistema de salud mundial. El uso de medicamentos de uso parenteral ha sido hasta hoy el patrón de oro para la profilaxis antitrombótica. Estas drogas actúan interfiriendo múltiples factores de coagulación y tienen limitaciones que los aleja del "agente antitrombótico ideal". Existe una gran expectativa con la llegada de los nuevos agentes anticoagulantes directos orales. El dabigatran etexilato es un antitrombínico con eficacia y seguridad semejante a enoxaparina, pero con limitaciones por la necesidad de ajuste de dosis y falta de antídoto. El rivaroxaban es un antagonista del Factor Xa superior a las HBPM pero que tampoco tiene antídoto. Ambas drogas terminaron la etapa de investigación y están disponibles en Argentina. Entre sus ventajas nos brindan la posibilidad de comenzar la profilaxis en el postoperatorio, mayor seguridad por ser un producto sintético que no produce trombocitopenia, y evita la inyección subcutánea diaria. Entre sus limitaciones el alto costo y escasa experiencia clínica no nos permite definir las aún como nuevo patrón de oro. Solo el tiempo nos dirá si la ventaja de ser un comprimido se traduce en nuestro medio en una mejor profilaxis anticoagulante.

INTRODUCCION

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es un problema mayor en la política de salud pública Internacional. Es la primera causa de muerte en pacientes internados y la tercera causa de muerte de origen cardiovascular. De hecho, es el problema clínico más importante en muchos subgrupos de pacientes: primera causa de reinternación en artro-

plastía de cadera, primera causa de muerte en embarazo y en cirugías de vesícula y de hernia abdominal¹. La Agencia Federal para la Investigación y Calidad en Salud en E.E.U.U. considera hoy al uso apropiado de la trombopprofilaxis como la más importante medida a tomar en una Institución para mejorar su "Calidad de Prestaciones". Una de las características más trascendentes de esta enfermedad es que por cada embolia pulmonar sintomática que diagnosticamos existen 2.5 casos más de tromboembolismo pulmonar (TEP) fatal que nunca logramos identificar, a tal punto, que entre el 40 y 60% de las muertes por TEP ocurren en pacientes sin diagnóstico de trombosis previa y el 20% comienzan su enfermedad como una muerte súbita por embolia pulmonar masiva². Sólo para poner estos valores en contexto, la cantidad total de muertes hospitalarias por esta enfermedad reportada en Inglaterra supera al número total de muertes combinando las ocurridas por cáncer de mama, SIDA y accidentes de tránsito³.

Por eso, la profilaxis antitrombótica es la única herramienta útil que tenemos para evitar estas muertes. Y por eso se plantean guías y consensos locales o internacionales para tratar de efectivizar la prevención en los pacientes de riesgo⁴.

Sin embargo, pese a los esfuerzos de innumerables publicaciones y a la seriedad con que se trata este problema en la bibliografía internacional, la realidad nos muestra que todavía no hacemos una adecuada profilaxis. El estudio ENDORSE⁵ recientemente publicado, es un registro internacional sobre como se realizó la profilaxis de ETV en 68.000 pacien-

tes internados en hospitales de todo el mundo (incluidos 4 países de Latino América). Lamentablemente, muestra que apenas el 50% de los pacientes con indicación de profilaxis antitrombótica según las guías internacionales recibió una prevención adecuada. Es más, el 36% de los pacientes quirúrgicos y el 52% de los pacientes clínicos no recibieron ninguna profilaxis pese a tener un riesgo real de ETV.

Con este panorama, cualquier esfuerzo que se haga para mejorar la adherencia a la profilaxis antitrombótica es válido. En este sentido, se han estudiado en los últimos años una variedad de nuevos agentes antitrombóticos que presentarían la ventaja de la administración por vía oral sobre la clásica profilaxis convencional de administración subcutánea. Y parece una verdad de Perogrullo, pero si le damos a elegir a un paciente entre una inyección y una pastilla, si ambos tienen la misma eficacia, optará sin dudar por un comprimido. Sin embargo, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones al momento de elegir entre estas 2 formas de prevenir la enfermedad tromboembólica venosa.

Los nuevos anticoagulantes orales son agentes sintéticos de muy bajo peso molecular que bloquean en forma específica un factor determinado de la coagulación. Son drogas con una farmacocinética predecible, con rápido comienzo de acción, que no requieren monitoreo con pruebas de laboratorio de coagulación y que se pueden usar en una dosis fija

independientemente del peso del paciente. Además, por su amplia ventana terapéutica, se propone que serían más confiables y seguros que los otros antitrombóticos tradicionales⁶.

VENTAJAS y DESVENTAJAS DE LA PROFILAXIS ANTITROMBOTICA ORAL

Existen tres tipos de drogas que se han evaluado para la profilaxis antitrombótica con vía de administración oral:

- 1) Los clásicos Antagonistas de la Vitamina K (AVK) o dicumarínicos
- 2) Los Antitrombóticos como el Dabigatran Etexilato
- 3) Los antagonistas del Factor Xa como el Rivaroxaban y Apixaban

Dos de ellas ya superaron la etapa final de la investigación clínica y se venderán en el mercado Argentino en este año, el dabigatran y el rivaroxaban.

1) Antagonistas de la Vitamina K

Previamente llamados "anticoagulantes orales", actualmente esta definición no es correcta por compartirla con otros agentes antitrombóticos. Los dicumarínicos pueden usarse para la profilaxis anticoagulante en pacientes de alto riesgo tromboembólico. De hecho, en E.E.U.U. representan el 50% de las drogas utilizadas para profilaxis en cirugía de cadera y

TABLA I.- El anticoagulante ideal: Nuevos anticoagulantes vs. anticoagulantes clásicos

	Nuevos agentes	AVK	HNF	HBPM
1) Oral	Sí	Sí	No	No
2) Rápido comienzo acción	Sí	No	Sí	Sí
3) Rápida desactivación (24HS)	Sí	No	Sí	Sí
4) Dosis fija (tratamiento)	Sí	No	No	No
5) No monitoreo coagulación	Sí	No	No	Sí
6) Respuesta predecible	Sí	No	No	Sí
7) Amplia Ventana terapéutica	Sí	No	No	Sí
8) No Interferencia drogas/dieta	Sí	No	Sí	Sí
9) No monitoreo de plaquetas	Sí	Sí	No	No
10) No trombocitopenia inmune	Sí	Sí	No	No
11) Catabolismo extraterrenal	Algunos	Sí	Sí	No
12) Antídoto	No	Sí	Sí	Sí
13) Bajo riesgo contaminación biológica	Sí	Sí	No	No
14) Bajo costo	No	Sí	Sí	No
15) Eficacia profilaxis alto riesgo	Sí	Menor	No	Sí
Propiedades como agente antitrombótico ideal	80%	47%	40%	53%

rodilla⁴. Sin duda, los ortopedistas norteamericanos la prefieren porque la primera dosis se puede administrar luego de la cirugía y por su lento comienzo de acción (ya que tarda al menos 3 días en tener efecto anticoagulante). Incluso los AVK generan menos hematoma de la herida quirúrgica que las HBPM⁷. En cuanto al uso prolongado como profilaxis en reemplazo de cadera los AVK son sumamente efectivos con un número de pacientes necesarios de tratar para evitar un evento trombótico de 22, semejante a las HBPM⁸. La profilaxis extendida en reemplazo de cadera se ha estudiado en un trabajo comparando dicumarínicos vs HBPM⁹ y los resultados entre las dos drogas han sido equiparables con una incidencia de 2.3% eventos trombóticos sintomáticos con HBPM contra 3.3% con warfarina ($p=0.3$). Pero, el uso prolongado de AVK presentó un significativo aumento del sangrado mayor 5.5% vs 1.3% con HBPM ($p=0.001$)¹⁰. Los dicumarínicos tienen algunas desventajas como la necesidad de monitoreo estricto de coagulación para mantener el RIN entre 2 y 3, la interferencia con otros medicamentos y con la dieta y la prolongada vida media que complica la reversión en caso de requerir una nueva cirugía. Difícilmente encontremos un traumatólogo en nuestro medio que acepte comenzar con dosis terapéuticas de dicumarínicos en el mismo día de la intervención quirúrgica, especialmente si con su uso extendido existe un mayor riesgo de sangrado. Además el traslado del paciente para el monitoreo de coagulación suele ser engorroso en un período donde muchas veces no puede deambular por sus propios medios. En Argentina los antagonistas de la vitamina K no se utilizan en el postoperatorio inmediato para prevención de ETV. Sin embargo, esta droga tiene una virtud que no ha sido superada por ningún otro anticoagulante: es muy económica. El costo de un mes de profilaxis en pacientes de alto riesgo con las HBPM en muchos casos es muy elevado y los antagonistas de la vitamina K pueden perfectamente reemplazar a las heparinas luego del alta. Siendo la única alternativa económica aprobada por las guías internacionales para profilaxis de alto riesgo, debemos todavía tenerla en cuenta al momento de externar al paciente, especialmente si es la única que el paciente puede cumplir desde punto de vista económico.

2) Antitrombóticos directos de uso oral: DABIGATRAN ETEXILATO

El dabigatran es el primero de los nuevos agentes antitrombóticos orales que llega a Argentina. Es

un inhibidor competitivo, selectivo y directo del Factor II activado de coagulación.

Se administra como Dabigatran Etxilato, una prodroga oral que rápidamente se transforma en el organismo en la droga activa (dabigatran) mediante hidrólisis de esterasas de la sangre y del hígado^{6, 11}. Ya se utiliza en Europa desde marzo del 2008 y en Argentina está disponible desde diciembre del 2008.

El dabigatran es un antitrombínico directo y la trombina es la enzima final y la más importante en la cascada de coagulación. Un viejo axioma de la hemostasia dice que "sin trombina no hay trombo" por lo que con este tipo de drogas deberíamos tener asegurada la eficacia antitrombótica. La trombina actúa mediante diferentes mecanismos; por un lado regula la formación del coágulo de fibrina al amplificar su propia generación y activar sustratos que estabilizan al trombo. De este modo la trombina actúa como protrombótico no solo al transformar al fibrinógeno en fibrina sino también por un efecto de retroalimentación positiva que activa a los cofactores V y VIII para formar el complejo protrombinasa. También activa al factor XI que cumple un rol central en la amplificación de la cascada, activa al factor XIII, que es el estabilizador del coágulo de fibrina, y finalmente, libera TAFI, que modula al sistema fibrinolítico impidiendo la degradación prematura de la malla de fibrina. Por otro lado, la trombina es el más potente activador fisiológico de las plaquetas, y por lo tanto, es un fuerte inductor de la agregación plaquetaria. El dabigatran es capaz de inhibir a la trombina circulante pero también a la trombina ligada a la malla de fibrina lo que es más relevante fisiológicamente y le daría otra ventaja sobre los anticoagulantes clásicos. Sin embargo, todos los antitrombóticos también bloquean la activación de uno de los mecanismos de autocontrol de la hemostasia más importante que es el Sistema de la Proteína C Activada (PCA). El sistema de la PCA inhibe a los cofactores V y VIII y tiene una vida media prolongada en plasma. Por lo tanto el dabigatran al bloquear esta vía de inhibición fisiológica tendría, en teoría, un efecto protrombótico. La trombina cumple además funciones no hemostáticas que pueden afectarse con un antitrombínico. Así, el efecto promotor sobre la respuesta inflamatoria al estimular la expresión de p-selectina en la célula endotelial, la adhesión de monocitos, la quimotaxis de los leucocitos y la liberación de citoquinas podrían alterarse con el uso crónico del dabigatran. También la trombina tiene una acción mitogénica directa sobre la proliferación de fibroblastos y células de músculo liso. Todos es-

tos efectos potenciales, que se perderían por la inhibición crónica de la trombina, no han sido todavía suficientemente evaluados. Sin embargo existen innumerables estudios que relacionan a la trombosis con la inflamación por lo que tener un efecto extra anti-inflamatorio crónico podría potencialmente ser una ventaja para un medicamento anticoagulante^{6, 12}.

En la práctica este nuevo agente antitrombótico cuenta con algunos antecesores que ya han demostrado ser efectivos en la profilaxis de trombosis venosa. La hirudina en la década del ochenta fue 50% más efectiva que las HBPM en profilaxis de artroplastía de rodilla. Y el Ximelagatran, otro antitrombótico oral directo pariente del dabigatran, fue tan efectivo como la enoxaparina en prevenir eventos tromboembólicos en cirugía ortopédica mayor. Lamentablemente ambas drogas, una por costo y vía de administración y la otra por hepatotoxicidad, nunca lograron un lugar en la profilaxis de ETV¹².

Los estudios de profilaxis con dabigatran han incluido más de 10.000 pacientes evaluados en el postoperatorio de cirugía de reemplazo total de cadera y rodilla. El estudio RE-MODEL¹⁴ se realizó en 2.076 pacientes con cirugía programada de reemplazo de rodilla. Este estudio de no inferioridad comparó al dabigatran etexilato en dosis de 150 y 220 mg/día por 10 días contra enoxaparina 40 mg/día, según el régimen habitual desde 12 hs previo a la intervención quirúrgica. La 1° dosis de dabigatran se administró al 50% de la dosis (75 o 110 mg) entre 1 y 4 hs luego de terminada la cirugía. Luego la dosis habi-

tual es de 220 mg/día (dos comprimidos de 110 mg juntos). Solo los pacientes con insuficiencia renal moderada o los mayores a 75 años deben recibir la dosis menor de 150 mg/día (dos comprimidos de 75 mg juntos). Los resultados mostraron una eficacia y seguridad equiparable entre enoxaparina y dabigatran y entre las dos dosis de dabigatran de 150 y 220 mg (Tabla II). La incidencia de TVP sintomática fue menor en el grupo dabigatran (0.15% vs 1.25% en el grupo enoxaparina p=0.03). Incluso los eventos denominados mayores (TVP proximal + TEP no fatal + muerte vascular) fueron 3.5% con enoxaparina y 2.6% con dabigatran, pero esto no alcanzó una diferencia significativa. Y el porcentaje de pacientes con alteraciones en el hepatograma fue menor en el grupo que recibió dabigatran.

En el estudio RE-NOVATE¹⁵ de cirugía de reemplazo de cadera en 3.494 pacientes se comparó el mismo régimen de Dabigatran etexilato contra enoxaparina 40 mg/día por un mes y los resultados nuevamente fueron semejantes en eficacia y seguridad con lo que se pudo demostrar la no inferioridad de esta droga (Tabla III). Con un mes de profilaxis no hubo diferencias en el hepatograma entre los dos grupos.

Un tercer estudio utilizando el esquema de profilaxis Americano comparó enoxaparina 30 mg cada 12 horas contra dabigatran 150/220 mg/día en cirugía de reemplazo de rodilla. Este estudio denominado RE-MOBILIZE comenzaba la primera dosis de HBPM y de dabigatran al día siguiente de la cirugía (1° do-

TABLA II

	Enoxaparina	Dabigatran 220 mg	Dabigatran 150 mg	p
ETV total / muerte	n: 193/512 (37.7%)	n: 83/503 (36.4%)	n: 213/526 (40.5%)	NS
ETV mayor	n: 18/511 (3.5%)	n: 13/506 (2.6%)	n: 20/527 (3.8%)	NS
ETV sintomática	n: 9/685 (1.3%)	n: 1/675 (0.1%)	n: 2/696 (0.5%)	NS
Sangrado mayor	n: 10/679 (1.3%)	n: 9/703 (1.5%)	n: 9/694 (1.3%)	NS
Eventos coronarios	n: 6	n: 3	n: 8	NS

TABLA III

	Enoxaparina	Dabigatran 220 mg	Dabigatran 150 mg	p
ETV total y muerte	n: 60/897 (6.7%)	n: 53/880 (6%)	n: 75/874 (8.6%)	NS
ETV mayor	n: 36/917 (3.9%)	n: 28/909 (3.1%)	n: 38/888 (4.3%)	NS
ETV sintomática	n: 4 (0.4%)	n: 9 (0.9%)	n: 10 (0.9%)	NS
Sangrado mayor	n: 18/1154 (1.6%)	n: 23/1146 (2%)	n: 15/1163 (1.3%)	NS
Eventos coronarios	n: 12	n: 5	n: 8	NS

sis 12 hs post cirugía). La eficacia del dabigatran fue inferior a la enoxaparina (33% vs 25%) en la evaluación venográfica a 10 días de la cirugía. Con estos resultados la sugerencia sería comenzar el dabigatran cercano a la cirugía (y no al día siguiente) ya que si retrasamos la primera dosis termina siendo menos efectivo que las HBPM.

Ventajas y dificultades del dabigatran etexilato

Es el primer anticoagulante oral que no requiere monitoreo de coagulación en el mercado Argentino. Es un péptido mimético selectivo, sintético, que no tiene riesgo de contaminación biológica. Solo actúa sobre la trombina y no inhibe a otras serino-proteasas. Se administra en una dosis fija oral en forma independiente del peso, una vez por día y de comienzo postoperatorio. Esto probablemente sea muy importante para muchos traumatólogos que ven que se puede operar "sin efecto del anticoagulante en la sangre". Posee una amplia ventana terapéutica lo que la hace una droga segura. Además no parece producir alteraciones en las enzimas hepáticas en más de 38.000 pacientes evaluados, lo que permite no realizar monitoreo hepático. No existen pruebas de coagulación diseñadas hasta ahora para evaluar el efecto del dabigatran en sangre. El dabigatran en dosis de profilaxis antitrombótica puede prolongar levemente el aPTT y el tiempo de protrombina (especialmente en pacientes con sangrado) pero estas pruebas son poco sensibles y no debemos considerarlas para definir la conducta médica. Posiblemente una prueba sencilla y sensible a la actividad antitrombótica en la sangre es el tiempo de trombina que estará extremadamente prolongado, pero no existe correlación entre el valor del tiempo de trombina y la potencia del dabigatran.

Esta droga probablemente será especialmente útil para la profilaxis antitrombótica prolongada en el domicilio¹⁶:

- Evita la inyección subcutánea de las HBPM por 30 días (tengamos en cuenta que hay pacientes que le tienen especial aversión a las agujas).

- Evita el costo adicional de tener que pagar a una enfermera la aplicación subcutánea de la heparina, ya que muchos pacientes no se animan a auto inyectarse.

- Evito el hematoma en el sitio de punción subcutánea (frecuente con las HBPM), que si bien sólo es un problema estético, en muchos casos preocupa a los pacientes. También evita posibles reacciones

alérgicas cutáneas a la heparina, esporádicamente observadas.

- No produce la mayor complicación que tienen las heparinas: la trombocitopenia inmune inducida por heparina (Tipo II). Esta patología se presenta en 1 a 5 % de los pacientes que reciben heparina no fraccionada por más de una semana. Se produce por la formación de complejos inmunes entre el factor 4 plaquetario y la heparina, provocando una caída en el recuento de plaquetas. Para detectarla en el paciente que recibe heparina se requiere un monitoreo del recuento de plaquetas (al menos en 3 oportunidades: basal, a los 4 y 14 días del postoperatorio). La trombocitopenia inmune por heparina puede desencadenar un evento trombotico (venoso o arterial) en hasta el 75% de los casos, con una mortalidad de 20%. Con las HBPM la incidencia de plaquetopenia secundaria a heparina es menor pero también ocurre. El dabigatran por el contrario no produce este fenómeno inmune.

Hasta el momento, con los estudios RE-MODEL y RE-NOVATE aprobados, solo está permitido usar al dabigatran en profilaxis de reemplazo de cadera por 35 días y en reemplazo de rodilla por 10 días. Sin embargo existen otras indicaciones en donde esta droga podría ser de utilidad para la profilaxis antitrombótica prolongada si utilizamos nuestro criterio médico. Estas indicaciones aún no aprobadas deben considerarse con máximo cuidado y en forma individual, pero en algunas oportunidades podrían ser de gran ayuda para nuestros pacientes. Por ejemplo en la fractura de cadera, otra patología con muy alto riesgo de ETV y que debe recibir la profilaxis por un mes. También si consideramos las recientes recomendaciones del Consenso Internacional ACCP 2008 (4) deberíamos en artroplastia de rodilla, extender la profilaxis a 30 días (sugerencia nivel 2A) y lo mismo en la cirugía abdominopelviana mayor por cáncer (17).

Dificultades del dabigatran en profilaxis antitrombótica:

- 1) La primera dosis de la droga es muy temprana en el postoperatorio. (en los estudios se administró en promedio 3.5 horas luego de la cirugía). Es probable que como el paciente aún se está recuperando de la anestesia general difícilmente tolere un comprimido por boca. Por el contrario si recibe anestesia raquídea podrá tolerarlo mejor. En el caso de que el paciente tenga un vomito hasta en los 30 minutos posteriores a la ingesta del dabigatran hay que repetir la toma. Si el drenaje quirúrgico tiene un débito

hemático mayor al habitual se debe posponer la primera dosis de profilaxis hasta el día siguiente.

2) Esta droga se elimina en un 85% por vía renal y sin cambios. Siendo que el dabigatran aumenta su concentración en sangre 2.7 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina menor a 50 ml/minuto) se ha indicado en esta población una dosis menor: 150 mg/día (18). Justamente por esto, para definir la dosis mayor (220 mg/d) o menor (150 mg/d) en profilaxis, se necesita el valor de creatinina del paciente y hacer un cálculo según la fórmula de Cockcroft y así saber si el clearance de creatinina es menor a 50 ml/minuto. El traumatólogo, que es quién en muchos casos realizará la indicación de profilaxis, no suele pedir en el prequirúrgico el valor de creatinina basal, probablemente tampoco tenga presente la fórmula de Cockcroft y de hecho ni siquiera se planteará el problema. Simplemente indicará la dosis convencional de 220 mg /día del dabigatran. Sin embargo esto podría resultar en una seria dificultad si existe la posibilidad de que aumente el sangrado por administrar una dosis excesiva. Puede ser que incluso la incidencia de sangrado sea mayor a la que se presenta en los estudios, ya que los pacientes de protocolo están muy seleccionados y no siempre se asemejan al contexto clínico habitual. Por ejemplo una paciente clásica propuesta para una cirugía de reemplazo de cadera sería una señora de 70 años, que pesa 60 kg y cuya creatinina es de 1.2 mg %. Esta paciente tiene un clearance de creatinina de 40 ml/minuto y no puede recibir la dosis convencional de 220 mg/día. ¿Cuántos de ustedes hubieran sospechado esto? Por otro lado la vida media del dabigatran pasa de 11 horas en personas jóvenes a 14-17 horas en ancianos (18) y esto también es por la menor depuración renal. Así se explicaría porqué se ajustó la dosis a 150 mg/día en todos los pacientes mayores a 75 años.

3) El dabigatran al igual que los anti Xa orales pasa la placenta y a la leche materna por lo que no se podrán usar en embarazo y lactancia. En cuanto a la interferencia medicamentosa por el momento no está autorizado su uso conjunto con el clopidogrel ni con la quinidina y en el caso de los pacientes que toman amiodarona se debe ajustar la dosis de dabigatran a 150 mg/día.

4) El dabigatran es un Antitrombínico oral directo y como toda "droga nueva" genera cierto recelo en la comunidad médica. Justamente hace 3 años otro Antitrombínico oral directo, el XIMELAGATRAN,

fue aprobado para su comercialización en Argentina luego de más de 30.000 pacientes evaluados en diferentes estudios y de la autorización para su venta por la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Europa (EMA). Pero con solo 3 meses en el mercado local, en febrero del 2006, debió ser retirado del mercado mundial por hepatotoxicidad severa (incluso se registraron 2 muertes relacionadas a la droga). Si bien el dabigatran es una droga diferente, que de hecho ni siquiera aumenta las enzimas hepáticas, siempre debemos realizar una adecuada fármaco-vigilancia sobre estos agentes recién llegados por su potencial toxicidad¹³.

5) A pesar de que está protegido por la ley de patentes en Argentina el dabigatran es una molécula pequeña de síntesis química y posiblemente muy fácil de reproducir, con lo que habrá que estar atentos a la potencial aparición de copias en un país donde ya tenemos 4 copias de la enoxaparina autorizados por el ANMAT.

6) En el caso de que un paciente que recibe dabigatran presente un sangrado clínicamente significativo debe suspender de inmediato la administración de la droga (tarda 24 horas en perder su acción anticoagulante). Dado que se elimina por riñón, se debe hiperhidratar al paciente para forzar diuresis y como solo se une un 30% a las proteínas del plasma, hasta es posible ultrafiltrarlo para deshacernos más rápidamente de la droga. *No tiene antídoto*, por lo que eventualmente ante un sangrado crítico se podría usar concentrado de factores protrombóticos activados o concentrado de FVII activado recombinante (rFVIIa), pero con un costo muy alto.

7) El precio de la trombopprofilaxis sigue siendo inalcanzable para la mayoría de los pacientes en Argentina. La experiencia lamentablemente nos ha enseñado que muchas veces ni se le menciona al paciente el costo de la profilaxis, y que luego del alta, ante un costo inesperado, los pacientes abandonan la profilaxis. Una posible solución para este problema es que el paciente se externe con un sistema de internación domiciliaria, donde la cobertura de la medicación es completa, pero esto solo ocurre en un determinado segmento de la población.

La conclusión de los estudios con el dabigatran etexilato hasta la fecha en profilaxis antitrombótica es que es una alternativa a las HBPM bien tolerada para la prevención de enfermedad tromboembólica venosa luego de un reemplazo total de rodilla o cadera. Se trata de un nuevo agente antitrombótico que tiene la ventaja de ser un comprimido, lo que indu-

dablemente reducirá los costos hospitalarios y mejorará la adherencia a la profilaxis prolongada, simplemente por evitar la administración subcutánea de las heparinas. El clearance renal y la dosificación de la droga no son problemas menores. Tanto los pacientes con edad mayor a 75 años, como con un clearance calculado de creatinina menor a 50 ml/minuto *deben* ajustar la dosis de dabigatran de 220 mg/día a 150 mg/día. Por lo que es posible que en pacientes en los que no se consideró este cambio de dosis tengamos un mayor riesgo de sangrado, justamente con una droga que carece de antídoto. Dado que en los estudios realizados no se consigue una mayor eficacia antitrombótica con la dosis de 220 mg/día versus 150 mg/día, una alternativa posible sería indicar la dosis menor a todos los pacientes y así priorizar la seguridad.

RIVAROXABAN

Es un inhibidor oral directo del Factor Xa que ya ha sido aprobado para profilaxis antitrombótica en Canadá, Chile, Inglaterra y Alemania y probablemente esté disponible en Argentina para la primera mitad del 2009. Tiene un único efecto en la hemostasia al inhibir en forma competitiva y reversible al factor X activado ya sea libre o, como es más importante a nivel fisiológico, unido al complejo protrombinasa y a la fibrina. Este pequeño péptido, de apenas 436 Daltons de peso molecular, actúa en un paso temprano de la formación del trombo. Por lo tanto por cada molécula de factor Xa que se inhibe se calcula que se evita la formación de 1000 moléculas de trombina. Por otro lado el rivaroxaban, al no bloquear en forma directa a la trombina, permite que queden circulando trazas de trombina y, al no inactivar a las plaquetas, mantiene indemne la hemostasia primaria. Estos dos elementos, en teoría, le darían un mejor perfil de seguridad que los agentes antitrombóticos directos.

Tiene un catabolismo mixto hepático y renal y solo está contraindicado si el paciente presenta una falla renal severa (clearance de creatinina < 15 ml/minuto) o en pacientes con falla hepática severa y coagulopatía asociada. Esta droga pasa a la leche materna y atraviesa la barrera placentaria por lo que también está contraindicada en embarazo y lactancia.

El rivaroxaban tiene además una alta biodisponibilidad (80%) por vía oral y una amplia ventana terapéutica. Por interferencia en su catabolismo con inhibidores potentes del Citocromo CYP3A4 no pue-

de usarse con algunos antiretrovirales como el ritonavir o con antimicóticos azólicos como el ketoconazol ya que con estas drogas aumenta hasta 2.6 veces la concentración de rivaroxaban en sangre. Tampoco tiene antídoto con lo que en caso de un sangrado severo, al igual que con los antitrombóticos, debería usarse el concentrado de factores protrombóticos activados o rFVIIa. A diferencia del dabigatran el rivaroxaban por su elevada unión a las proteínas del plasma no es ultrafiltrable.

No es necesario el monitoreo de la coagulación con pruebas de laboratorio, sin embargo, algunas pruebas podrían ser útiles para evaluar al rivaroxaban en situaciones clínicas especiales como ante el deterioro de la función renal o ante una hemorragia. Tanto el tiempo de Protrombina (TP) como el TP diluido se pueden prolongar con esta droga pero todavía no hay estudios que correlacionen estas pruebas de hemostasia con un mayor riesgo de sangrados^{11, 12, 19}.

Para la profilaxis antitrombótica el uso de cateter para analgesia epidural está permitido, pero no se debe remover el cateter hasta pasadas 18 horas de la última dosis de rivaroxaban y la dosis siguiente de la droga no debe darse antes de 6 horas de retirado el cateter.

Se han reportado 9 casos donde hubo incremento de enzimas hepáticas combinado con aumento de bilirrubina sobre más de 6.000 pacientes tratados con esta nueva droga. Siete de estos casos estuvieron posiblemente relacionados con el rivaroxaban según un panel de expertos del estudio. Sin embargo por la baja frecuencia de hepatotoxicidad las autoridades sanitarias no han recomendado el monitoreo de la función hepática en la profilaxis antitrombótica.

Los estudios de fase III en profilaxis antitrombótica para cirugía ortopédica mayor fueron cuatro (RECORD 1 al 4) y ya se han publicado²⁰⁻²³. La forma de administración del rivaroxaban fue en una sola dosis oral de 10 mg/día comenzando 6-8 horas luego de terminada la cirugía, independientemente del peso o la edad del paciente. En los 4 estudios RECORD se trataron más de 12.000 pacientes evaluados mediante venografía en donde se comparaba rivaroxaban con enoxaparina para artroplastia de cadera y rodilla.

El estudio RECORD 1²⁰ comparó en 3.153 pacientes con cirugía de reemplazo de cadera enoxaparina 40 mg/día desde el día previo a la cirugía contra rivaroxaban por 5 semanas. Los resultados mostraron una reducción del objetivo primario de cualquier

trombosis y muerte de un 70% (3.7% con enoxaparina y 1.1% con rivaroxaban). Incluso los eventos tromboembólicos mayores (TVP proximal, TEP no fatal y muerte de origen vascular) fueron significativamente menores con la nueva droga: 2% con enoxaparina contra 0.2% con rivaroxaban.

El RECORD 2²¹ fue un estudio que comparó la profilaxis que habitualmente se realiza en muchos sitios de solo dos semanas con enoxaparina 40 mg/día contra un mes de rivaroxaban en artroplastía de cadera. Se evaluaron 2.509 pacientes y lógicamente los eventos trombóticos se redujeron en forma muy significativa de 9.3% en la rama enoxaparina a 2% en la rama rivaroxaban.

El estudio RECORD 3²² se realizó en cirugía de reemplazo de rodilla en 2.531 pacientes que recibieron durante 15 días enoxaparina 40 mg/día desde el día previo a la cirugía o rivaroxaban 10 mg/día desde 8 horas luego de terminada la cirugía. Y los resultados también confirmaron la reducción de eventos trombóticos totales en un 49%, de 18.9% a 9.6% con rivaroxaban.

Finalmente el RECORD 4²³ involucró a 3.148 pacientes con cirugía programada de reemplazo de rodilla y evaluados a los 14 días con una venografía. El régimen de profilaxis se ajustó al esquema Americano donde la enoxaparina comienza 12-24 horas luego de la cirugía pero a una dosis mayor de 30 mg cada 12 horas. El rivaroxaban se administró 8 horas post cirugía como en los otros estudios. Los resultados nuevamente mostraron una menor incidencia de trombosis en la rama de rivaroxaban 6.9% contra 10.1% en la rama enoxaparina.

En un meta-análisis de estos 4 estudios publicado en el último Congreso Americano de Hematología (ASH 2008, abstract 36) los pacientes evaluados hasta la segunda semana del post operatorio mostraron una reducción del "endpoint" venográfico de 70% (similar al Fondaparinux y superior a la enoxaparina). Y la reducción total de eventos combinando los cuatro estudios fue de 42% con enoxaparina (ETV en la flebografía y/o trombosis sintomática o muerte) contra 19.6% del rivaroxaban. Sin embargo también logró reducir eventos con un alto significado

Tabla IV. Meta análisis de 4 estudios con Rivaroxaban evaluados a 12 días de cirugía

	Rivaroxaban (n:6.183)	Enoxaparina (n: 200)	p
ETV sintomática y muerte	0.8%	1.6%	<0.001
TEP y muerte	0.5%	0.8%	0.05
Sangrado mayor	0.4%(n: 24)	0.3% (n: 13)	NS
S. clínicamente significativo	3.19%	2.55%	NS
Sangrado Total	7.02%	6.47%	NS

Tabla V. Comparación entre los nuevos anticoagulantes orales

Nombre	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Laboratorio	Boehringer Ingelheim	BAYER	Bristol-Myers-Squibb
Nombre Comercial	Pradaxa®	Xarelto®	¿?
Prodroga	Sí	No	No
Peso Molecular	628 Daltons	436 Daltons	460 Daltons
Efecto	Anti IIa directo	ANTI Xa directo	ANTI Xa directo
Vida media	12-17 hs	9 hs	9-14 hs
Pico acción	2 hs	3 hs	3 hs
Biodisponibilidad	6%	80 %	50%
Catabolismo	80% renal	66% renal- 33% biliar	25% renal- múltiple
Lanzamiento	2008 Argentina	2009 Argentina	2010 -2011 ?
Interferencia drogas	Quinidina/Amiodarona	CYP34A	CYP34A
Sangrado	Ultrafiltrable/rFVIIa aCCP	No ultrafiltrable/rFVIIa aCCP	Ultrafiltrable/rFVIIa aCCP
Profilaxis Ortopedia	1° dosis 50% 1-4hs post Luego 150-220mg/d	1° dosis 6-8 hs post 10mg/d	1° dosis 12-24 hs post 2.5mg c/12 hs

clínico como la trombosis proximal, embolia de pulmón, trombosis sintomática y muerte por causa vascular. Por ejemplo la trombosis sintomática se redujo a las 2 semanas de 0.8% a 0.4% (50%) mientras que también se redujo la muerte y TEP sintomático (Tabla IV).

Por otro lado, el sangrado fue ligeramente mayor para el rivaroxaban. El sangrado mayor fue 0.3% en la rama enoxaparina contra 0.4% el rivaroxaban, el sangrado de la herida fue 1.4% para enoxaparina y 1.8% para rivaroxaban y el sangrado clínicamente relevante fue de 3.19% con rivaroxaban y 2.55% con enoxaparina. La infección de la herida fue del 1% en ambos grupos. Si bien la definición de sangrado mayor en los 4 estudios RECORD no incluía el sangrado de la herida quirúrgica (con lo que la incidencia total de sangrado mayor fue notablemente menor que en cualquier otro protocolo de profilaxis anti-trombótica), el sangrado de la herida y otros sangrados clínicamente significativos tampoco mostraron una diferencia significativa entre la rama de enoxaparina y la rama de rivaroxaban.

En otro trabajo que reporta los resultados de los tres estudios RECORD que utilizaron enoxaparina según el régimen Europeo de 40 mg/día desde el día previo a la cirugía, la curva de Kaplan-Meier (figura 1) sobre la presencia de eventos sintomáticos o muerte se diferencia significativamente a favor del rivaroxaban desde la etapa de tratamiento²⁴. Esta mayor eficacia clínica en eventos sintomáticos comparado con las HBPM parecería ser un punto de inflexión en la terapia de profilaxis antitrombótica. Sin embargo no hubo diferencia en la mortalidad entre las dos ramas de profilaxis y el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) con rivaroxaban comparado con enoxaparina para evitar un evento trombotico sintomático es 230. Este valor asciende a 777 pacientes si queremos evitar un TEP sintomático.

En definitiva el rivaroxaban es un nuevo anticoagulante oral sintético aprobado hasta el momento en profilaxis de cirugía de reemplazo articular de cadera y rodilla. Tiene la ventaja de la administración oral de comienzo postoperatorio en una dosis fija de 10 mg/día. No provoca trombocitopenia y tiene un mejor perfil para pacientes con insuficiencia renal moderada. Y es más eficiente que la enoxaparina en los estudios realizados²⁵. Queda por demostrar si estos excelentes resultados obtenidos en los pacientes seleccionados de un protocolo se correlacionan con la práctica clínica habitual. Sin duda el costo de la droga y la falta de antídoto serán sus

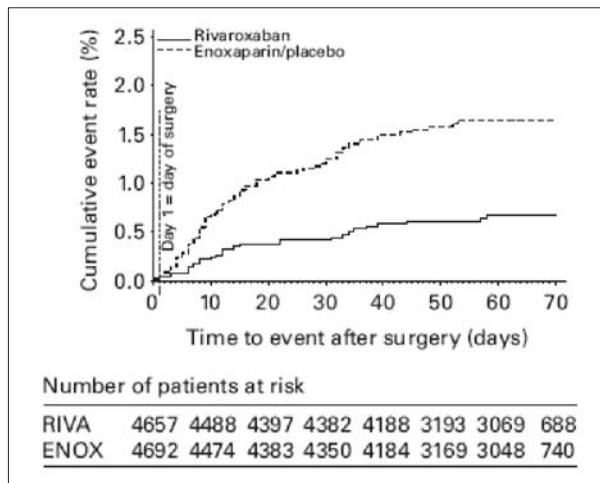


Fig. 1. La incidencia acumulada de ETV sintomática mas muerte en estudios RECORD 1, 2 y 3 versus enoxaparina²⁴.

limitantes como lo son para todos estos nuevos anticoagulantes. Y habrá que esperar los estudios de costo beneficio para definir la verdadera efectividad del rivaroxaban.

APIXABAN

Es otro agente antagonista del Factor Xa oral directo un poco mas atrasado en la investigación. Tiene características semejantes al rivaroxaban pero se elimina solo el 25% por riñón con lo que prácticamente no se acumula si el paciente tiene algún grado de insuficiencia renal. Los estudios publicados hasta la fecha (ADVANCE 1) en profilaxis de artroplastia de rodilla contra la enoxaparina se realizaron con la primera dosis de la droga según el régimen Americano al día siguiente de la cirugía y con una dosis mayor de enoxaparina de 30 mg cada 12 horas. La dosis de apixaban fue 2.5 mg cada 12 horas y también comenzó en la mañana siguiente de la cirugía. Y los resultados mostraron que con este régimen no se cumplió el objetivo de no inferioridad para la droga. Sin embargo la rama apixaban presentó una significativa reducción en la incidencia de sangrado mayor (2.88% vs 4.28%)¹². En este momento están terminando los estudios de fase III denominados ADVANCE 2 y ADVANCE 3 para artroplastia de cadera y rodilla con el esquema Europeo de profilaxis antitrombótica (enoxaparina 40 mg/día desde el preoperatorio) y dando la primera dosis de apixaban 12 a 24 hs luego del cierre quirúrgico.

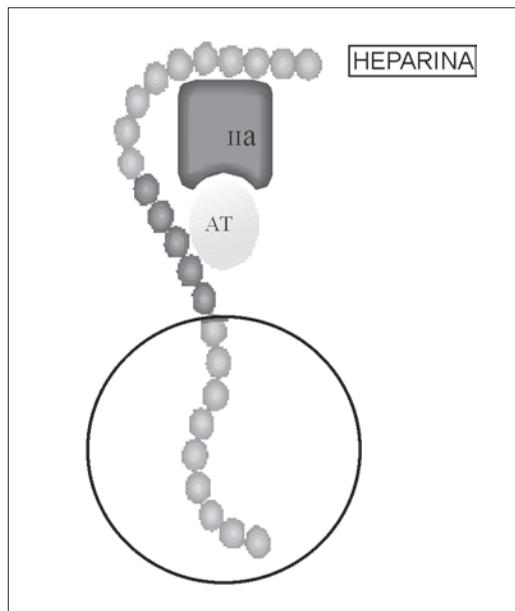


Fig. 2. Larga cadena de sacáridos con carga negativa que no juega ningún papel en la inhibición de trombina ni en la del Factor Xa.

VENTAJAS y DESVENTAJAS DE LA PROFILAXIS CON DROGAS DE USO PARENTERAL

1) Heparina no fraccionada

Definitivamente la heparina fue la droga patrón para profilaxis antitrombótica desde su primera publicación en la década del 70, por el profesor V.V. Kakkar²⁶. En aquel momento ya se demostró que usando heparina 5.000 UI subcutánea cada 12 horas se salvan 7 vidas por cada 1.000 pacientes operados, un número difícil de reproducir aún hoy. La heparina en dosis de profilaxis se elimina del organismo por vía extrarrenal y tiene un antídoto, la protamina, capaz de bloquear al 100% su efecto anticoagulante²⁷. Tiene además otra ventaja: su costo es sumamente accesible. De hecho todavía sigue siendo la profilaxis de elección en un gran número de pacientes con riesgo moderado y alto de ETV.

Sin embargo una pobre biodisponibilidad, de apenas el 30% y su enorme carga negativa (por ser una cadena de mucopolisacáridos rica en sulfatos) hace que pierda eficacia y tenga defectos que la han alejado de ser la droga ideal para profilaxis de trombosis venosa de alto riesgo. A tal punto que las guías de consenso internacional sobre profilaxis antitrombótica

ya desde el año 2001 recomiendan “en contra” del uso de la heparina no fraccionada en pacientes de muy alto riesgo de trombosis venosa⁴. Incluso la heparina en dosis ajustada con el aPTT fue 48% menos efectiva para la prevención de trombosis proximal comparado con la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en artroplastía de cadera²⁸ con lo que esta alternativa también quedó abandonada.

Cadena de sacáridos con carga negativa que no juega ningún papel en la inhibición de trombina ni en la del Factor Xa.

¿Cuáles son estos problemas de la heparina que la hacen poco eficiente en profilaxis?

1) Unión a proteínas del plasma y a elementos celulares que “distrae” su efecto antitrombótico. Esto, junto con la incapacidad para inhibir trombina cuando está ligada a la fibrina, posiblemente determina una menor efectividad antitrombótica en pacientes de muy alto riesgo.

2) Es captada por los macrófagos del sistema retículo endotelial provocando una rápida desaparición de la sangre, con una vida media corta, que obliga a usar 3 dosis diarias en profilaxis de alto riesgo.

3) Unión al factor plaquetario 4 con inhibición “in situ” de la heparina y formación de complejos heparina-F4 plaquetario que pueden desencadenar autoanticuerpos y finalmente trombocitopenia inmune tipo II.

4) Riesgo de contaminación biológica como ocurrió con la hipersulfatación de un lote de heparina que llegó desde China hace un año. Esta heparina contaminada desencadenaba una brusca liberación de bradiquininas y un shock vasopléjico que resultó fatal en muchos casos²⁹. Incluso las HBPM debieron retirarse transitoriamente del mercado por este lote contaminado.

5) Unión a Factor Von Willebrand y alteración de la función plaquetaria que aumentaría el riesgo de sangrados.

Larga cadena de sacáridos con carga negativa que no juega ningún papel en la inhibición de trombina ni en la del Factor Xa.

Casi todas estas dificultades de la larga cadena de mucopolisacáridos, que constituye la heparina, desaparecen a medida que se acorta la cadena y con ello reduce su enorme carga negativa (figura 2). De esta forma si la fraccionamos, primero obtendremos las HBPM, luego las heparinas de ultra bajo peso molecular (HUBPM) y finalmente los pentasacáridos. Y todos estos derivados de la heparina tienen venta-

jas farmacológicas en la profilaxis antitrombótica si los comparamos con la droga madre.

2) Heparinas de bajo peso molecular

En este momento son el patrón de oro para la profilaxis antitrombótica y la mejor recomendación para situaciones de muy alto riesgo: cirugía de reemplazo de rodilla y cadera, fractura de cadera, pacientes con trauma mayor sin riesgo de sangrado y pacientes pléjicos o con lesiones medulares agudas (4).

En cuanto a sus ventajas, es un grupo de drogas con una vasta experiencia de manejo y múltiples publicaciones que esta en el mercado hace más de 20 años. Se administran como una sola inyección subcutánea por día y su presentación en jeringas prellenadas permite que en general muchos pacientes aprendan a autoinyectarse. Tiene una alta biodisponibilidad por lo que no requiere monitoreo de coagulación a través de ensayos de laboratorio. Debido a su menor peso molecular se relaciona menos con el factor plaquetario 4, produce menos trombocitopenia inmune y menos osteoporosis que la heparina no fraccionada. Tiene una forma de monitoreo relativamente accesible al poder medir niveles de antiXa, especialmente en el grupo de pacientes obesos, con insuficiencia renal o en embarazadas. Además tiene un antídoto, la protamina, que bloquea todo el efecto antitrombótico y entre el 54 y 74% de la actividad antiXa, dependiendo de la mayor o menor carga de sulfato de la HBPM. Se puede usar en el embarazo, la lactancia y en pediatría y no produce hepatotoxicidad^{27, 30}.

En cuanto a sus desventajas, son varios los problemas que tenemos con las heparinas de bajo peso molecular: requieren una inyección subcutánea diaria por 30 días para profilaxis prolongada, el costo de

la droga, el costo adicional de enfermería en algunos casos, la necesidad de monitoreo de plaquetas y el riesgo de trombocitopenia inmune. Pero hay 4 puntos especialmente delicados en la profilaxis de cirugía: 1) La dosis preoperatoria: En Argentina la administración de la profilaxis está aprobada para el esquema Europeo de alto riesgo que requiere una dosis 12 hs previa a la cirugía (mayor a 4000 UI anti Xa, Ej: 40 mg de enoxaparina o similar). Esto dice el ANMAT y es lo que deberíamos hacer. Sin embargo el paciente difícilmente se interna el día previo a la cirugía y el traumatólogo y/o anestésista que lo ve antes de la cirugía no tienen incorporada la rutina de indicar la profilaxis del día previo. Lo que ocurre en la práctica es que el paciente recibe la primera dosis, o a la mañana siguiente a la cirugía, o en el mejor de los casos recibe una dosis convencional luego de 6 – 8 horas de la cirugía. El problema es que para el postoperatorio inmediato la dosis de HBPM debiera ser el 50% de la dosis convencional de alto riesgo, tal como lo describiera originalmente Hull³¹ y como está aprobado en el consenso internacional del ACCP⁴. Incluso es posible que si utilizamos esta dosis completa (por ejemplo enoxaparina 40 mg luego de 6 horas post cirugía) tengamos una mayor incidencia de sangrados. Por lo tanto muchas veces hacemos MAL la profilaxis y esto nos expone eventualmente a una demanda judicial.

2) Anestesia raquídea y riesgo de hematoma espinal: la anestesia neuroaxial en la artroplastía de cadera y rodilla es una práctica habitual que se utiliza en el 60-80% de los pacientes operados. Tiene ventajas en la recuperación del paciente e incluso resulta menos trombogénica que la anestesia general. Las guías Americanas de Anestesia recomiendan una ventana de 18 horas desde la dosis de HBPM preoperatoria hasta la punción lumbar para la ciru-

Tabla VI. Comparación entre las diferentes heparinas hasta el pentasacárido

	Heparina	Enoxaparina	Bemiparina	Octasacárido	Pentasacárido
Laboratorio		Sanofi-Aventis	ROVI	Sanofi-Aventis	Glaxo
Dosis	5000 UIc/8hs	4000 UAXa/d	3500 UAXa/d	20 mg/d	2.5 mg/d
Peso Molecular	15.000 D	5000 D	3500 D	2000 D	1700 D
Vida media	2 hs	3-4 hs	5.3 hs	11-14 hs	17-21 hs
Anti Xa/IIa	1:1	4:1	8:1	30:1	Anti X puro
Trombocitopenia	SI	SI 1/3 menor	SI /menor	?	NO
Dosis preoperatoria	SI	SI	NO	NO	NO
Sangrado	Mayor	Mínimo	Mínimo	?	Mayor si < 6 h
Costo	+	+++	+++	?	++++
Potencia RTR (flebo)	50% TVP	33% TVP	33% TVP	15% Fase II	12.5%

gía de alto riesgo tromboembólico. Y en la práctica para muchos anestesiólogos son 24 hs de ventana. Esto dificulta el esquema de la dosis preoperatoria y como el riesgo de hematoma espinal y paraplejía permanente existe (incluso el prospecto de la enoxaparina tiene un “black box warning” al respecto) no muchos anestesiólogos se arriesgarán a hacer una punción lumbar si el paciente recibió la dosis prequirúrgica de HBPM³².

3) La producción de HBPM es potencialmente vulnerable. El riesgo de contaminación biológica, pese a todas las precauciones en su síntesis, se puede ver con 2 ejemplos. Hasta hace unos años la fuente de la heparina era el pulmón bovino, sin embargo a partir de la epidemia Europea de la “vacca loca” y por temor a una contaminación con priones, se decidió pasar a una fuente alternativa más segura como el intestino de cerdo. Segundo ejemplo, aún más contundente. En el año 2008 se reportó la muerte de más de 200 pacientes luego del uso de heparina no fraccionada por shock vasogénico posiblemente ligado a la brusca activación del complemento y liberación masiva de bradiquininas. Se ha publicado que esta liberación de agentes vasodilatadores se debió a la contaminación de la heparina con residuos hipersulfatados de condroitin sulfato²⁹. Además por tener una mayor carga negativa se reportó también una mayor incidencia de trombocitopenia inmune secundaria a la heparina no fraccionada. Esta contaminación obligó a retirar del mercado lotes enteros de heparina y en menor medida de heparinas de bajo peso molecular. El problema ya fue resuelto pero nadie nos asegura que no puede repetirse en el futuro. No nos olvidemos que la heparina es un producto biológico.

4) Si bien la enoxaparina ha demostrado su eficacia y seguridad en innumerables estudios clínicos, en Argentina ya tenemos 4 copias de la enoxaparina. A pesar de la aplicación en Europa de la ley de Bioequivalencias por la EMEA, en Argentina el ANMAT no ha tomado aún una determinación a este respecto, por lo que cualquiera de estos agentes está autorizado para su uso en nuestro medio. Y al no tener estudios adecuados sobre la bioequivalencia no sabemos con certeza si realmente se trata del mismo producto, con la misma eficacia y seguridad, que la droga original³³.

3) Heparinas de ultra bajo peso molecular (de segunda generación)

Existe toda una línea nueva de investigación con estas moléculas ultrafragmentadas desde la heparina,

con propiedades diferentes a las HBPM que prácticamente las convierte en una droga diferente. La Bemiparina es la única heparina de bajo peso molecular denominada de segunda generación o de ultra bajo peso molecular que existe en el mercado. Debido a un procesamiento diferente se logra un mayor fraccionamiento de la molécula de heparina. Así consigue tener un peso molecular medio mas bajo: 3.600 Daltons (Ver tabla VI). Este “ultra bajo peso molecular” permite que tenga propiedades únicas frente a las otras heparinas como una vida media prolongada de 5.3 horas y una mayor relación de actividad anti Xa/anti IIa: 8:1³⁴. Es posible incluso, que por el menor peso molecular tenga una menor interacción con el factor plaquetario 4 y genere menos trombocitopenia inmune por heparina. Los estudios realizados con Bemiparina muestran una eficacia y tolerancia semejante a las HBPM pero con la posibilidad de dar la primer dosis 6 horas después de terminada la cirugía³⁵. Un trabajo que comparó 3.500 UI/día de Bemiparina con enoxaparina 40 mg/día demostró que la incidencia de trombosis venográfica a 10 días fue semejante entre las dos drogas (32.1% bemiparina vs 36.9% enoxaparina)³⁶. En otro estudio sobre 1.263 pacientes con cirugía de artroplastia de cadera o rodilla la incidencia total de sangrado mayor fue de 1.3%.

En definitiva esta HUBPM tiene ciertas ventajas y desventajas:

- Es la única HBPM autorizada por el ANMAT para comenzar la profilaxis en el postoperatorio. Esto soluciona el doble problema de tener que dar la dosis preoperatoria cuando el paciente no está internado y evita el riesgo de hematoma espinal por anestesia neuroaxial.

- Tiene una mayor actividad anti Xa y parecería ser que esto les da una mayor potencia, aunque no tengamos estudios que lo confirmen. Además tiene una mayor vida media y posiblemente provoca menos trombocitopenia inmune.

- Su inhibición por la protamina es posiblemente menor y podría acumularse en pacientes con insuficiencia renal con lo que debemos ser prudentes en este grupo de pacientes.

- No está aprobada por la FDA y la cantidad de publicaciones y experiencia mundial con este tipo de heparina aún es escasa.

Como grupo, las HUBPM ya se están evaluando en otros estudios, por ejemplo un octasacárido investigado por Sanofi-Aventis que posee un efecto anti Xa 30 veces mayor que el efecto antitrombótico y que se encuentra actualmente en Fase III de investigación (Estudios SAVE HIP, SAVE KNEE y SAVE ABDO).

4) Fondaparinux

Es un antagonista del factor X indirecto puesto que actúa por medio de la Antitrombina. De hecho este pentasacárido es la mínima molécula de heparina capaz de transformar a la Antitrombina en un potente inhibidor de la coagulación. Por el momento es uno de los pocos agentes que ha logrado mejores resultados que las HBPM en la profilaxis antitrombótica de alto riesgo: reduce 50% la incidencia de trombosis por venografía en pacientes sometidos a artroplastia de cadera y rodilla comparada con la enoxaparina. También, en otra indicación con alto riesgo tromboembólico como la cirugía abdominal por cáncer, reduce la trombosis venográfica en 40%. Es además un producto sintético que, por lo tanto, no puede contaminarse y al tener más de 80 pasos químicos para su síntesis la hace una molécula muy difícil de copiar. Tiene una vida media de 17 horas que se extiende a 21 horas en los ancianos y se elimina sin cambios por el riñón. No requiere monitoreo de plaquetas y no puede producir trombocitopenia inmune por heparina por su escasa afinidad por el factor plaquetario 4 (37). En la profilaxis de ETV se administra como una inyección de 2.5 mg subcutánea diaria de comienzo 6 horas post operatorio lo que nos evita los problemas de la primera dosis y de la anestesia raquídea. Como todos los nuevos agentes que se usan en profilaxis no tiene antídoto y en el caso de un sangrado grave relacionado al fondaparinux puede usarse rFVIIa, pero a un costo elevado. Para su uso el fondaparinux requiere de una función renal normal, ya que por su clearance renal tiende a acumularse cuando este es menor a 30 ml por minuto. Los estudios con fondaparinux se llevaron a cabo hace casi 10 años^{37, 38} y pese a tener unos resultados hasta ese momento insuperables, los expertos mundiales le dieron poco crédito a un estudio no clínico como la flebografía. En estos trabajos se redujo la trombosis total 50% por venografía en más de 7000 pacientes evaluados en cirugía de reemplazo o fractura de cadera o en reemplazo de rodilla. Incluso se redujo un 57% la trombosis proximal asintomática. Sin embargo no hubo ventajas en los eventos sintomáticos o clínicamente significativos. El problema fue que el sangrado mayor fue significativamente más alto con el pentasacárido (2.3% versus 1.5% con enoxaparina) a pe-

sar que un análisis "post hoc" demostró que si la primera dosis de profilaxis se da luego de 6 horas del cierre quirúrgico el riesgo de sangrado es equivalente al de la HBPM. De hecho, un estudio posterior (FLEXTRA) comparó un régimen de profilaxis con fondaparinux de comienzo al día siguiente de la cirugía de cadera versus comenzar 6 horas post cirugía. Y los resultados mostraron que con la misma eficacia se reducía el sangrado mayor en 42%. Esto permitió que el fondaparinux sea la única droga de profilaxis autorizada para comenzar "al día siguiente de la cirugía"⁴.

Pese a que se trata de un agente antitrombótico excelente el fondaparinux no llenó las enormes expectativas que había generado en su lanzamiento mundial en el 2004. Con un costo en Argentina 50% mayor que las HBPM, no ha logrado desplazarlas como profilaxis habitual en nuestro medio. De todas formas posiblemente el fondaparinux tenga un lugar en pacientes con muy alto riesgo de tromboembolismo venoso, pacientes con antecedente de trombocitopenia inmune por heparina o cuando por alguna razón no se puede dar la profilaxis en el postoperatorio inmediato y debemos comenzar al día siguiente de la cirugía.

CONCLUSION

Las nuevas drogas anticoagulantes orales ya están aquí. Hoy con el dabigatran etexilato tenemos la posibilidad de brindar a nuestros pacientes una ventaja con alto impacto psicológico para la profilaxis antitrombótica extendida, como evitar la inyección subcutánea diaria. Pronto tendremos otro agente, el rivaroxaban, con estudios que incluso muestran una mayor eficacia antitrombótica que la droga patrón que usamos hasta el momento, las HBPM. Pero ninguno de ellos tiene antídoto y solo el tiempo nos dirá si la ventaja de ser un comprimido se traduce en una mejor profilaxis anticoagulante. Por el momento el alto costo de estos nuevos medicamentos no nos permite suponer que tendremos un mayor aprovechamiento que el actual para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Por eso, en algunas circunstancias, no nos quedará otra alternativa que reconsiderar a los "viejos" anticoagulantes orales. Siempre serán mejores que la aspirina en el grupo de pacientes de alto riesgo tromboembólico.

ABSTRACT

Venous thromboembolism is the most common preventable cause of death among hospitalised patients and a serious health-care problem all around the world. Parenteral prophylaxis had been the gold standard until now but new antithrombotic oral agents are under investigation and will soon be available in Argentina. Dabigatran Etxilate is an oral antithrombotic with efficacy and safety similar to enoxaparin. It's drawbacks are the need for dose adjustment and the absence of an antidote. Rivaroxaban is an oral, direct Factor Xa inhibitor that has been superior to enoxaparin in four prophylaxis trials but it also has no antidote. Both drugs are started after surgery, they don't produce thrombocytopenia and avoid the subcutaneous injection. Their limitations are the high cost of the drug and the scarce clinical experience with these new agents. Only time will confirm that these better drugs result in a better DVT prophylaxis.

Key words: Thromboprophylaxis. New anticoagulants. Oral vs parenteral.

REFERENCIAS

- White RH, Zhou H, Romano PS y col. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. **Thromb Hemost** 2003; 90: 446-455.
- Heit JA, O'Fallon W, Pettersen T y col. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based study. **Arch Int Med** 2002; 162: 1245-1248.
- House of Commons Health Committee. The prevention of venous thromboembolism in Hospitalised patients. Available from www.parliament.UK/parliamentary_committees/health_committee.cfm.2005 (consultado en abril 2009)
- Geerts W, Bergqvist D, Pineo G y col. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice Guidelines (8th edition) **Chest** 2008; 133: 381S-453S.
- Cohen AT, Tapson V, Bergman J y col. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. **Lancet** 2008; 371: 387-394.
- Weitz J. Emerging anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. **Thromb Hemost** 2006; 96: 274-284.
- Caprini J, Arcelus J y col: The influence of oral anticoagulation therapy on deep vein thrombosis rates four weeks after total hip replacement. **J Vasc Surg** 1999; 30: 813-820.
- Prandoni P, Bruchi O y col. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulant after total hip arthroplasty: a prospective controlled clinical study. **Arch Int Med** 2002; 162: 1966-1971.
- Samama CM, Vray M, Barre J y col. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. **Arch Int Med** 2002; 162: 2191-2196.
- Mismetti P, Laporte S, Zufferey P y col. Prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. **J Thromb Hemost** 2004; 2: 1058-1070.
- Weitz J Hirsh J Samama M. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence based Clinical Practice Guidelines (8th edition) **Chest** 2008; 133: 234-256.
- Bates Sh, Weitz J. The status of new anticoagulants. **British J Haematol** 2006; 134: 3-19.
- Bouides P. The Challenges of new drugs benefits and risks analysis: Lessons from the ximelagatran FDA Cardiovascular Advisory Committee. **Contemporary Clinical Trials** 2006; 27: 432-440.
- Eriksson B, Dahl O, Rosencher N y col. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. **J Thromb Hemost** 2007; 5: 2178-85.
- Eriksson B, Dahl O, Rosencher N y col. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non inferiority trial. **Lancet** 2007; 370: 949-956.
- Eriksson B, Quinlan D. Oral anticoagulants in development. Focus on thromboprophylaxis in patients undergoing orthopaedic surgery. **Drugs** 2006; 66: 1411-1429.
- Bottaro F, Ceresetto JM Elizondo M. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: What does the evidence show? **Thromb Hemost** 2008; 99: 1104-1111.
- Stangier J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct thrombin inhibitor dabigatran in elderly healthy subjects. **J Thromb Hemost** 2005; 3 (suppl 1) P2207
- Kubitza D, Becka M, Wensing G y col. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. **Clin Pharmacol Ther** 2005; 78: 412-21.
- Ericsson BI, Borris LC, Friedman R y col. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. **N Engl J Med** 2008; 358: 2765-75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl O y col. Extended duration Rivaroxaban versus short term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: double blind, randomised, controlled trial. **Lancet** 2008; 372: 31-39.
- Lassen MI, Ageno W, Borris L y col. Rivaroxaban versus enoxaparin for thrombo prophylaxis after total knee arthroplasty. **N Engl J Med** 2008; 358: 2776-2786.
- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL y col. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomised trial. **Lancet** 2009; 16: 1673-1680.
- Haas S. Rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa Inhibitor: lessons from a broad clinical study programme. **Eur J Haematol** 2009; 82: 339-349.
- Eikelboom J, Weitz J. Selective factor Xa inhibition for thromboprophylaxis. **The Lancet** 2008; 372: 6-8.
- Kakkar VV, y col. Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery. A double-blind randomised trial. **Lancet** 1975; 2: 45-51.
- Jeske W, Messmore H Fareed J. Pharmacology of heparin and oral anticoagulants. Thrombosis and Hemorrhage. Loscalzo 1998 Chapter 55 Ed Williams - Wilkins.
- Rocha E, Paramo JA, Rifon E y col. Profilaxis de tromboembolismo venoso. **Clin Med Esp** 1996, 1: 89-123.
- Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganeuly T y col. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. **N Engl J Med** 2008; 358: 2457-2467.
- Turpie A. State of the Art. A journey through the world of antithrombotic therapy. **Sem Throm Hemost** 2002; 28 (suppl 3): 3-11.

31. Hull RD, Pineo GF, Stein H y col. Timing of initial administration of low molecular weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty; a systematic review. **Arch Int Med** 2001; 161: 1952-1960.
32. O'Shea S, Ortel T. Issues in the utilization of low molecular weigh heparins. **Semin Hematol** 2002; 39: 172-178.
33. Fareed J, Leong W, Hoppensteald D y col. Generic Low Molecular Weigh Heparins: some practical considerations. **Sem Thromb Hemost** 2004; 6: 703-713.
34. Planes A. Review of bemiparin sodium- a new second generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. **Expert Opin Pharmacother** 2003; 4: 1551-61.
35. Harenberg J. Emerging concepts in thromboprophylaxis. **Pathophysiol Haemost Thromb** 2002; 32: 398-400.
36. Navarro-Quillis A, Castellet E, Rocha E y col. Efficacy and safety of Bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, doble blind clinical trial. **J Thromb. Hemost** 2003; 1: 425-432.
37. Turpie A, Eriksson B y col. New pentasaccharides for prophylaxis of deep vein thrombosis: Clinical Studies. **Chest** 2003; 124: 371S-78S.
38. Bauer K. Fondaparinux Sodium: The first selective Factor Xa Inhibitor. **Clinical Pharmacokinetics** 2002; 41: 1-49.