

Determinación de la actividad anti Factor Xa en pacientes tratados con Rivaroxaban o Apixaban.

Determination of anti Factor Xa activity in patients on treatment with Rivaroxaban or Apixaban.

Scazziota A, Herrera L.

Laboratorio de Hemostasia. Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA.

ascazziota@gmail.com

Fecha de recepción: 18/08/2015
Fecha de aprobación: 21/08/2015



LABORATORIO
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA: 164 - 165
Volumen 19 n° 2
Mayo - Agosto 2015

Palabras clave: actividad anti Factor Xa, Rivaroxaban, Apixaban,

Keywords: anti Factor Xa activity, Rivaroxaban, Apixaban,

Introducción

Los anticoagulantes orales directos (DOACs) comenzaron a emplearse en el año 2008 en Europa, cuando fueron aprobados para su uso en prevención primaria de tromboembolismo venoso en cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla. Dos años después fueron aprobados en Estados Unidos para la prevención de stroke en pacientes con Fibrilación Auricular no valvular y últimamente para prevención secundaria de enfermedad tromboembólica venosa. En todos los casos demostraron ser tan efectivos como la Warfarina pero con menor incidencia de hemorragia intracraneal, si bien el sangrado gastrointestinal se incrementó en algunos casos.

Los DOACs pueden inhibir directamente a la trombina como el Dabigatrán, o al Factor Xa (FXa) como el Rivaroxaban y el Apixaban. Estas drogas salieron al mercado con la ventaja de no necesitar monitoreo de laboratorio debido a su farmacodinamia y farmacocinética predecibles, sin embargo en determinadas circunstancias puede ser útil y hasta necesario conocer la concentración de la droga en sangre. Las pruebas de rutina como el tiempo de protrombina

(TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) no son adecuadas para medir la actividad de los DOACs porque la sensibilidad de las mismas depende de la dupla reactivo/coagulómetro, por lo que es difícil la estandarización entre los distintos laboratorios. La cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masa (HPLC-MS) es una prueba específica, considerada el gold standard, ya que permite determinar con exactitud el nivel de la droga en sangre, en un rango de concentración entre 0.5 y 500 ng/mL, cuando se emplea un calibrador específico, pero no es una prueba ampliamente disponible en el laboratorio de rutina. En el caso de los inhibidores directos del FXa, la determinación de la actividad anti FXa por el método cromogénico, permite cuantificar la droga empleando calibradores y controles específicos ya sea para Rivaroxaban o Apixaban. Este método es el que se emplea para determinar la actividad anti FXa de las heparinas de bajo peso molecular, pero éstas tienen menor actividad anti FXa, lo que obliga a emplear calibradores y controles específicos para cada droga.⁽¹⁾

Fundamento: El FXa en el plasma escinde a la protrombina para generar trombina, enzima responsable de la formación del coagulo de fibrina. En presencia de Rivaroxaban o Apixaban, se produce una competencia entre el mecanismo fisiológico y la inhibición directa del FXa por estas drogas. El ensayo cromogénico se basa en un principio similar: a partir de la adición de FXa en exceso a la mezcla formada por el plasma del paciente y el sustrato cromogénico específico para FXa, se producen simultáneamente dos reacciones:

- a) hidrólisis del sustrato por parte del FXa y
- b) inhibición del FXa por Rivaroxaban o Apixaban presente en el plasma.

Transcurrido el tiempo necesario para que se establezca el equilibrio de la reacción de competición, se mide a 405 nm la paranitroanilina liberada del sustrato cromogénico, que es inversamente proporcional a la concentración de la droga en el plasma⁽²⁾. El ensayo puede realizarse en equipos automáticos (coagulómetros) o semiautomáticos (lectores de ELISA) y debido a la variación que se produce con el sistema reactivo/instrumento, debe validarse en cada laboratorio.

Calibración: Es necesario contar con un set de calibradores y controles de Rivaroxaban o Apixaban de concentraciones conocidas, que han sido determinadas por HPLC-MS. La calibración se debe realizar con cada lote de reactivo o cuando el control de calidad lo indique. El límite de detección es de 25 ng/mL y la linealidad hasta 500 ng/mL. El inconveniente es que los calibradores no han sido aún aprobados por la FDA (1)

Muestra: Plasma citratado pobre en plaquetas, obtenido por centrifugación de sangre recogida sobre citrato 3.2%. El plasma puede procesarse inmediatamente o conservarse en alícuotas durante un mes a -20°C o 1 año a -70°C, cuidando descongelar la muestra a 37°C durante 4 o 5 minutos antes de procesar. La muestra de sangre se puede obtener en el pico máximo de actividad que es a las 2 horas de ingerida la droga, o en el valle que es justo antes de la próxima dosis: para el Rivaroxaban es a las 24 hs dado que se toma sólo una vez al día, para el Apixaban es a las 12 hs porque el esquema terapéutico es dos veces al día.

Expresión de resultados: Al no existir ningún patrón internacional para estas drogas, se aconseja expresar los resultados como concentración de masa, o sea ng/mL de Rivaroxaban o Apixaban. El resultado obtenido debe interpretarse en función del estado clínico del paciente, la dosis y la hora de la toma de muestra, teniendo en cuenta si se realizó en el pico o en el valle de actividad de la droga.

Valores de referencia: Aún no se han establecido valores de referencia para Rivaroxaban ni para Apixaban. Las compañías farmacéuticas respectivas no validaron rangos terapéuticos para estas drogas, sólo la FDA y algunos trabajos de la literatura han publicado información sobre la concentración de estas drogas. Además aún se desconocen las concentraciones plasmáticas asociadas con riesgo de trombosis o de hemorragia.⁽³⁾

Utilidad clínica: Si bien no se requiere monitoreo para el uso rutinario del Rivaroxaban o del Apixaban, estos DOACs tienen distintas vías de eliminación renal y hepática, por lo que hay algunos escenarios clínicos donde la medida del efecto anticoagulante puede ser clínicamente útil, como en pacientes con disfunción renal o hepática, en ancianos, en pacientes que cursan episodios hemorrágicos agudos durante el tratamiento, para excluir intoxicación con la droga, para estimar la adherencia al tratamiento o frente a episodios tromboembólicos inesperados⁽¹⁾. Es clínicamente útil conocer el nivel mínimo de detección de droga para los pacientes que requieran cirugías o procedimientos de emergencia durante el tratamiento.

Bibliografía

- 1) Rathbun S, Tafur A, Grant R, Esmon N, Mauer K, Marlar RA. Comparison of methods to determine Rivaroxaban anti-factor Xa activity. *Thromb Res* 2015; 135: 394-397.
- 2) Samama M.M, Martinoli JI, Leflem L, Guinet C, Plubureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103(4): 815-825.
- 3) Adcock D, Gosselin R. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res* 2015; 136: 7-12.