UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

ÁREA DE SALUD HUMANA

NIVEL DE POSTGRADO

ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

TEMA:

"DABIGATRÁN VS RIVAROXABÁN EN LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN CIRUGÍA ELECTIVA DE REMPLAZO ARTICULAR DE CADERA O DE RODILLA, DEL 1 DE FEBRERO AL 31 DE JULIO DEL 2013 EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO Y HOSPITAL CLÍNICAS PICHINCHA DE QUITO-ECUADOR."

TESIS PREVIO A LA OBTENCIÓN
DE TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA

AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

DIRECTOR: Dr. Leonardo Fabricio Cartuche Flores.

LOJA- ECUADOR

2014.

CERTIFICACIÓN

Dr.

Leonardo Cartuche.

DOCENTE DEL ÁREA DE SALUD HUMANA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA.

CERTIFICA:

Haber dirigido, asesorado y revisado detenidamente el proceso de elaboración de la tesis titulada: "DABIGATRÁN VS RIVAROXABÁN EN LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN CIRUGÍA ELECTIVA DE REMPLAZO ARTICULAR DE CADERA O DE RODILLA, DEL 1 DE FEBRERO AL 31 DE JULIO DEL 2013 EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO Y HOSPITAL CLÍNICAS PICHINCHA DE QUITO-ECUADOR". De autoría del Dr. Fredy Fabián Chiriboga Condo, la misma que cumple con las exigencias de la investigación científica y de las normas de graduación vigentes en la Universidad Nacional de Loja, por tanto autorizo su presentación y defensa.

Loja, 31 de Julio del 2014.

Atentamente.

.....

Dr. Leonardo Fabricio Cartuche Flores.

DIRECTOR DE TESIS

AUTORÍA

Yo, Fredy Fabián Chiriboga Condo, declaro ser autor de la tesis titulada: "DABIGATRÁN VS RIVAROXABÁN EN LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN CIRUGÍA ELECTIVA DE REMPLAZO ARTICULAR DE CADERA O DE RODILLA, DEL 1 DE FEBRERO AL 31 DE JULIO DEL 2013 EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO Y HOSPITAL CLÍNICAS PICHINCHA DE QUITO-ECUADOR". Como requisito para optar al grado de Médico Especialista en Ortopedia y Traumatología, autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja, para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la misma a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera, en le repositorio digital institucional los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior, con los cuales tenga convenio la universidad. La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero.

Loja, 31 de Julio del 2014.

Dr. Fredy Fabián Chiriboga Condo.

AUTOR

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Yo, Fredy Fabián Chiriboga Condo, declaro ser autor de la tesis titulada, "DABIGATRÁN VS RIVAROXABÁN EN LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN CIRUGÍA ELECTIVA DE REMPLAZO ARTICULAR DE CADERA O DE RODILLA, DEL 1 DE FEBRERO AL 31 DE JULIO DEL 2013 EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO Y HOSPITAL CLÍNICAS PICHINCHA DE QUITO-ECUADOR", como requisito para optar al grado de Médico Especialista en Ortopedia y Traumatología, autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja, para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la misma a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior, con los cuales tenga convenio la universidad. La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la cuidad de Loja, a los 31 días del mes de Julio del dos mil catorce, firma el autor.

Firma:

Autor: Fredy Fabián Chiriboga Condo.

Cédula: 060301399-6

Dirección: Quito-Pedro Moncayo 15-18 y Yaguachi

Correo Electrónico: freddyfabian24@gmail.com

Teléfono: 023652352 **Celular:** 0998868877

Datos Complementarios

Director de Tesis: Dr. Leonardo Fabricio Cartuche Flores, Esp.

Tribunal de Grado: Dr. José Miguel Cobos Vivanco, Mg.Sc.

Dra. Ana Catalina Puertas Azanza, Mg.Sc.

Dr. Claudio Hernán Torres Valdivieso, Esp.

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mi Dios quien me supo indicar el camino y darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar, quien me supo dar la mano cuando sentía que mi camino se terminaba.

A mis padres, quienes con su amor y apoyo me sacaron adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida, porque gracias a ustedes, hoy puedo alcanzar mi meta, mil palabras no bastarían para agradecer su comprensión y consejos, porque admiro su fortaleza y por lo que han hecho de mí.

A mi director de tesis, Dr. Leonardo Cartuche por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y motivación ha logrado en mí, que pueda terminar mis estudios de posgrado con éxito.

AGRADECIMIENTO

Primeramente me gustaría agradecerle a Dios, por indicarme el camino a seguir en mi vida, por poner esa chispa de sabiduría en mi mente, el amor en mi corazón y la habilidad en mis manos.

También le doy gracias a mis padres Guido Chiriboga y Juana Condo por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación a base de su sacrificio diario, y por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

A la Universidad Nacional de Loja, y a todos mis maestros que me han acompañado durante mi formación, quienes con paciencia y dejando el egoísmo, han guiado en la adquisición de grandes conocimientos y en el despertar de nuevas habilidades.

INDICE:

CERTIFICACIÓN I

AUTORÍA II

CARTA DE AUTORIZACIÓN III

DEDICATORIA IV

AGRADECIMIENTO V

1. TEMA: 1

2. RESUMEN 2

SUMMARY 3

3. INTRODUCCIÓN. 4

4. REVISIÓN DE LA LITERATURA 6

4.1 TROMBOSIS. 6

4.2. TROMBOEMBOLISMO VENOSO. 6

4.3.- ARTROSIS INCIDENCIA Y PREVALENCIA. 10

4.4.- HEMOSTASIA Y TROMBOSIS. 12

4.5. HEMOSTASIA NORMAL. 13

4.5.1. ENDOTELIO. 14

4.5.2. PLAQUETAS. 15

4.6. CASCADA DE LA COAGULACIÓN. 17

4.7. NUEVA CASCADA DE LA COAGULACION. 21

4.7.1. SISTEMA HEMOSTÁTICO: DESDE LA VISIÓN CLÁSICA AL MODELO CELULAR. 21

4.7.2. FASE DE INICIACIÓN: 22

4.7.3. FASE DE AMPLIFICACIÓN: 22

4.7.4. FASE DE PROPAGACIÓN: 23

4.7.5. FASE DE TERMINACIÓN: 25

4.8. TROMBOSIS. 26

4.9. PATOGENIA DE LA TROMBOSIS. 27

4.10. MORFOLOGÍA DE LOS TROMBOS. 30

4.10.1. LOS TROMBOS ARTERIALES.-..... 32

4.10.2. LAS TROMBOSIS VENOSAS.-..... 32

4.11. DESTINO DEL TROMBO. 33

4.12. CORRELACIÓN CLÍNICA. 34

4.12.1. TROMBOSIS VENOSA (FLEBOTROMBOSIS).- 35

4.12.2 TROMBOSIS ARTERIAL.- 36

4.13. HISTORIA DE LA HEPARINA. 37

4.14. ANTICOAGULANTE IDEAL..... 39

4.15. HISTORIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES. 40

4.16. ANTICOAGULANTES ORALES. 41

4.17. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES. 43

4.17.1 DABIGATRÁN. 45

4.17.2 RIVAROXABÁN..... 65

4.18. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA TROMBOPROFILAXIS DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA. 81

4.18.1 DABIGATRÁN. 83

4.18.2 RIVAROXABÁN..... 84

4.19. COMPLICACIONES DE LOS ANTITROMBOTICOS ORALES. 85

4.19.1 DABIGATRÁN. 86

4.19.2 RIVAROXABÁN..... 87

4.20. RECOMENDACIONES EN LA TROMBOPROFILAXIS FARMACOLOGICA 88

4.20.1. RECOMENDACIONES SOBRE EN LA PROFILAXIS FARMACOLÓGICA. 88

4.20.2. RECOMENDACIONES SOBRE LA DURACIÓN DE LA TROMBOPROFILAXIS..... 90

4.20.3. RECOMENDACIONES SOBRE EL MOMENTO DE INICIO DE LA TROMBOPROFILAXIS 91

5. MATERIALES Y MÉTODOS..... 93

6. ANÁLISIS Y RESULTADOS 96

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS. 106

8. CONCLUSIONES 110

9. RECOMENDACIONES..... 111

10. ANEXOS. 113

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....11616

1. TEMA:

“DABIGATRÁN VS RIVAROXABÁN EN LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN CIRUGÍA ELECTIVA DE REMPLAZO ARTICULAR DE CADERA O DE RODILLA, DEL 1 DE FEBRERO AL 31 DE JULIO DEL 2013 EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO Y HOSPITAL CLÍNICAS PICHINCHA DE QUITO-ECUADOR.”

2. RESUMEN

Los eventos tromboembólicos en el remplazo articular, son fuente de preocupación para el Traumatólogo, al poner en riesgo la vida de los paciente, los nuevos anticoagulantes orales, Dabigatrán y Rivaroxabán facilitan la tromboprofilaxis en el alta hospitalaria. El presente trabajo es de tipo Observacional , y tiene la finalidad de conocer que medicamento es más eficaz en la tromboprofilaxis en pacientes programados para remplazo articular primario de cadera o de rodilla en los hospitales Eugenio Espejo y Hospital de Clínicas Pichincha de la ciudad de Quito durante febrero - julio del 2013, para lo cual se recolecto información de las historias clínicas de 80 pacientes, en una hoja de recolección de datos, a 40 pacientes se administró Dabigatrán 220mg Vo QD y a 40 se administró Rivaroxabán 10mg Vo QD, los resultados indican que tanto Dabigatrán como Rivaroxabán son eficaces en la tromboprofilaxis, sin embargo Rivaroxabán presenta una tendencia favorable no significativa en la prevención de la trombosis venosa distal (IC95% - P= 0.25), pero a la vez con un mayor riesgo de sangrado menor (IC 95% - P= 0.05), sin ser estadísticamente significativos.

Palabras clave: Nuevos anticoagulantes orales (NACO), Dabigatrán, Rivaroxabán.

SUMMARY

Thromboembolic events in joint replacement, are a source of concern to the orthopedic surgeon, putting at risk the lives of the patient, the new oral anticoagulants, dabigatran and rivaroxaban thromboprophylaxis in facilitating discharge. This study is observational, and aims to know that medicine is more effective thromboprophylaxis in replacement patients scheduled for primary hip or knee in hospitals Eugenio Espejo Hospital and Clinics Pichincha Quito during February to July 2013, for which information from the medical records of 80 patients on a sheet of data collection, I was collected from 40 patients were administered dabigatran 220mg Vo QD and 40 were given rivaroxaban 10mg Vo QD, the results indicate that therefore Dabigatran as Rivaroxaban are effective thromboprophylaxis, however Rivaroxaban has a nonsignificant favorable trend in the prevention of distal venous thrombosis (95% - P = 0.25), but simultaneously with an increased risk of minor bleeding (95 % - P = 0.05), although not statistically significant.

Key words: New oral anticoagulants (NACO), Dabigatran, Rivaroxaban.

3. INTRODUCCIÓN.

La Organización Mundial de la Salud destaca que cerca del 28% de la población mayor de 60 años presenta artrosis, el 80% de ésta tiene limitación de movimientos y el 25% no puede desarrollar sus actividades diarias. Asimismo, el envejecimiento de la población convertirá a esta enfermedad en la cuarta causa de discapacidad en 2020. (1)

Es por esto que los remplazos articulares cada vez son más frecuentes como una alternativa para mantener una vida activa. (2)

El traumatólogo se encuentra en la difícil tesitura de elegir una profilaxis para eventos tromboembólicos venosos (ETV) en el reemplazo articular, que equilibre el riesgo de ETV con el riesgo de sangrado, entre un grupo cada vez más numeroso de alternativas en la profilaxis. (3)

La profilaxis de eventos tromboembólicos venosos (ETV) tras artroplastia electiva de cadera o rodilla es un tema controvertido. Recientemente, 3 guías clínicas sobre este tema (las guías NICE, ACCP y AAOS) han sido actualizadas. (4)

Las 3 guías coinciden en señalar que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux y los nuevos anticoagulantes orales (NACO) son medicaciones adecuadas para la profilaxis de ETV. Pero, ahí acaban las coincidencias, ya que cada guía tiene criterios específicos para recomendar uno u otro. (4)

Desde el año 2009, en Ecuador se han comercializado dos nuevos anticoagulantes orales, para la prevención de los ETV en adultos: el Dabigatrán (Pradaxa), que es un inhibidor directo y reversible de la trombina, y el Rivaroxabán (Xarelto), que es un inhibidor directo del FXa. (5) (6) (7)

A pesar de los muchos estudios clínicos, pareciere ser los dos medicamentos tan eficaces a enoxaparina en la tromboprofilaxis en el remplazo articular. (8)

Sin embargo, Los médicos deben reconocer que existe una gran heterogeneidad entre los ensayos pertinentes que dificulta las comparaciones indirectas entre los nuevos anticoagulantes orales (9) .Comparaciones de cabeza a cabeza entre los nuevos anticoagulantes orales hasta el momento no estaban disponibles. (10) , por lo cual es difícil sacar conclusiones firmes sobre las diferencias inter o intra-clase de estas nuevas drogas. (11)

La presente tesis es un estudio Observacional, que realiza comparaciones directas entre estos nuevos anticoagulantes orales y tiene como objetivo específico determinar que medicamento es más eficaz en la tromboprofilaxis en el remplazo articular primario de cadera y rodilla, en los hospitales Eugenio Espejo y Hospital de Clínicas Pichincha de la ciudad de Quito durante el periodo febrero - julio del 2013, así como también determinar la seguridad de los mismos, en el riesgo de sangrado mayor y menor.

Se recolecto información de las historias clínicas de 80 pacientes sometidos a estos procedimientos, en una hoja de recolección de datos, teniendo en cuenta que no estén recibiendo medicamentos previos que interfieran con la coagulación, de los cuales a 40 se administró Dabigatrán 220 mg Vo QD y a 40 pacientes Rivaroxabán 10 mg Vo QD, a partir de 4 a 6 horas después de la cirugía, por 10 días en caso de prótesis de rodilla y 20 días en prótesis de cadera , los resultados indican que tanto Dabigatrán como Rivaroxabán son eficaces en la tromboprofilaxis, sin embargo Rivaroxabán presenta una tendencia favorable no significativa en la prevención de la trombosis venosa distal (IC95%- P 0.25), pero a la vez con un mayor riesgo de sangrado menor (IC95%- P 0.05), sin ser estadísticamente significativo.

4. REVISIÓN DE LA LITERATURA

4.1 TROMBOSIS.

El concepto de la trombosis venosa ha permanecido intacto desde 1856, cuando Rudolf Virchow describió su triada fisiopatológica: lesión endotelial, estasis e hipercoagulabilidad. (12) (13)

4.2. TROMBOEMBOLISMO VENOSO.

La enfermedad tromboembólica venosa aguda, está constituida por dos patologías principales: trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP). (12) (14)

La trombosis venosa, es la presencia de un trombo dentro del sistema venoso, superficial o profundo, precedido o seguido de una respuesta inflamatoria de la pared vascular. (15) (16)

a. **La trombosis venosa profunda.- (TVP)**

Es un síndrome caracterizado por la formación de un coágulo sanguíneo o trombo en una vena profunda y casi siempre en un lado del cuerpo, que usualmente afecta las venas en la parte inferior de la pierna y el muslo, se las clasifica como: trombosis venosa profunda proximal y distal. (17)

La trombosis venosa profunda proximal

Corresponde a un trombo que se forma por arriba de la vena poplítea.
-Venas profundas de la pelvis (Iliaca externa)
-Vena femoral.
-Vena poplítea. (17)

El coágulo puede bloquear el flujo sanguíneo y causar:

- Cambios en el color de la piel (enrojecimiento)
- Dolor de pierna
- Piel que se siente caliente al tacto
- Inflamación (edema) (16) (17) (18)

Los dos exámenes que se realizan con frecuencia para diagnosticar la TVP son:

- Examen de sangre para determinar el dímero D
- Ecografía Doppler de las piernas (16) (17) (18)

La trombosis venosa profunda distal.- (TVPD)

Se acompaña de una reacción inflamatoria peri-venosa, mucho más intensa que en la trombosis venosa profunda proximal (TVPP). Se forma por debajo de la Vena Poplítea, Se puede diferenciar en: trombosis venosa superficial y tromboflebitis superficial; (16) (13)

-Trombosis venosa profunda: Trombo que se caracteriza por presentar más trombo y menos inflamación. (16) (13)

-Tromboflebitis superficial: Trombo que se caracteriza por presentar menos trombo y más inflamación. (16) (13)

Esta se la puede valorar con la escala de Wells:

	PUNTOS
Edema en toda la extremidad	1
Edema de la pantorrilla de más de 3 cm comparada con la pierna asintomática	1
Edema con fóvea en la pierna asintomática	1
Existencia de venas colaterales superficiales (no varicosas)	1
Diagnóstico alternativo verosímil	-2

Alta probabilidad con 3 o más puntos (prevalencia de TVP del 75%)
Mediana probabilidad 1-2 puntos (prevalencia de TVP del 17%)
Baja probabilidad 0 puntos (prevalencia de TVP del 3%).
(16) (13)

b. **El tromboembolismo pulmonar**.- (TEP) es el cuadro clínico que resulta de la obstrucción de la circulación arterial pulmonar de un émbolo procedente del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores y de la región pélvica y potencialmente mortal. (19)

Clínicamente se caracteriza por:
-Comienzo súbito,
-Tos con o sin hemoptisis,
-Cianosis,
-Disnea súbita (lo más frecuente),
-Taquipnea,
-Dolor torácico pleurítico y sub-esternal,

c. **El tromboembolismo pulmonar fatal.-** Corresponde a un cuadro de (TEP) como desencadenante, la cual tiene como resultado final la muerte del paciente (17)

Clínicamente presenta grados severos de:

-Taquipnea,

-Taquicardia,

-Fiebre de más de 38ºC

-Sospechar infarto pulmonar

-Cianosis,

-Signos de TVP,

-Signo de Homans, este consta dolor al hacer dorsiflexión.

-Hipotensión que puede llevar a shock cardiogénico, pérdida de conciencia (síncope) y muerte. (16) (19)

Exámenes:

Rx de tórax:

-Puede ser normal, puede existir infiltrados (por atelectasias), al igual que la disminución del V° pulmonar.

-Derrame pleural con las características de un exudado hemorrágico en el caso de que haya un infarto pulmonar

Dimero D: como producto de la degradación de la fibrina.

Gasometría: puede aparecer hipoxemia con hipocapnia y alcalosis respiratoria (pH>7.45 y pCO_2<35). La existencia de hipoxemia marcada orienta a embolia masiva o sub-masiva.

Angio TAC: Evalúa muy bien la arteria pulmonar y sus ramas, permitiendo ver si hay trombos en su interior. Tiene sensibilidad y especificidad de 94% en trombos en arterias centrales, principales y segmentarias

Angiograma pulmonar: Único que asegura diagnóstico (gold Santandar) . Tiene alta sensibilidad y especificidad en vasos grandes Se efectúa inyectando medio de contraste en la raíz de la arteria pulmonar, lo que permite contrastar toda la circulación pulmonar. (16) (19)

4.3.- ARTROSIS INCIDENCIA Y PREVALENCIA.

El desarrollo científico permite dar pasos agigantados a la medicina, la cual nos ha dado una mayor expectativa de vida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) informo que "La esperanza de vida global ha aumentado de 64 años en 1990 a 70 años en 2011" Eso es un aumento promedio en la expectativa de vida de 8 horas diarias en los últimos 20 años. (20)

El Ecuador no es la excepción, en el 2001 la expectativa de vida era de 73,74 años, en el 2011 se de 75,63 años, ubicándose en el puesto 49 en el ranking de los 148 países publicados por la OMS de la esperanza de vida. (21)

Es por esto que las enfermedades degenerativas como la artrosis, cada vez es más frecuente en nuestra población. La Organización Mundial de la Salud destaca que cerca del 28% de la población mayor de 60 años presenta artrosis, el 80% de ésta tiene limitación de movimientos y el 25% no puede desarrollar sus actividades diarias. Asimismo, el envejecimiento de la población convertirá a esta enfermedad en la cuarta causa de discapacidad en 2020. (1)

Es por esto que los remplazos articulares cada vez son más frecuentes como una alternativa para mantener una vida activa. (2)

En pacientes que no reciben tromboprofilaxis después de una cirugía ortopédica, particularmente de reemplazo total de cadera y rodilla, se ha encontrado que la prevalencia de trombosis venosa profunda (TVP) en los siguientes siete a 14 días es de 41% a 85% y aunque la tromboembolia pulmonar (TEP) ocurre en menos del 30% de los pacientes, la incidencia de TEP fatal va de 0,1% a 2%. (22)

Con el uso de tromboprofilaxis, la incidencia de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes con reemplazo total de cadera es de 1,3% y en aquellos con reemplazo total de rodilla, de 2,8%; una tercera parte de los casos de TEV ocurren después del alta, y se reporta una tasa de sangrado clínicamente significativo de 1%. (22)

Recientemente en Ecuador se han comercializado dos nuevos anticoagulantes de administración oral para la prevención de la ETV en adultos: el dabigatrán etexilato (Pradaxas), que es un inhibidor directo y reversible de la trombina, y el rivaroxabán (Xareltos), que es un inhibidor directo del FXa. (5)

El traumatólogo se encuentra en la difícil tesitura de elegir una profilaxis para eventos tromboembólicos venosos ETV, que equilibre el riesgo de ETV con el riesgo de sangrado, entre un grupo cada vez más numeroso de alternativas en la profilaxis. (3)

La profilaxis de eventos tromboembólicos venosos (ETV) tras artroplastia electiva de cadera o rodilla es un tema controvertido. Recientemente, 3 guías clínicas sobre este tema (las guías NICE, ACCP y AAOS) han sido actualizadas. (4)

Las 3 guías coinciden en señalar que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux y los nuevos anticoagulantes orales (NACO) son medicaciones adecuadas para la profilaxis de ETV. Pero, ahí acaban las coincidencias, ya que cada guía tiene criterios específicos para recomendar uno u otro. (4)

A pesar de los muchos estudios clínicos, pareciere ser los dos medicamentos tan eficaces a enoxaparina en la tromboprofilaxis en el remplazo articular, (8)

Sin embargo, Los médicos deben reconocer que existe una gran heterogeneidad entre los ensayos pertinentes que dificulta las comparaciones indirectas entre los nuevos anticoagulantes orales. (9)

Comparaciones de cabeza a cabeza entre los nuevos anticoagulantes orales hasta el momento no estaban disponibles. (10) , por lo cual es difícil sacar conclusiones firmes sobre las diferencias inter o intra-clase de estas nuevas drogas. (11)

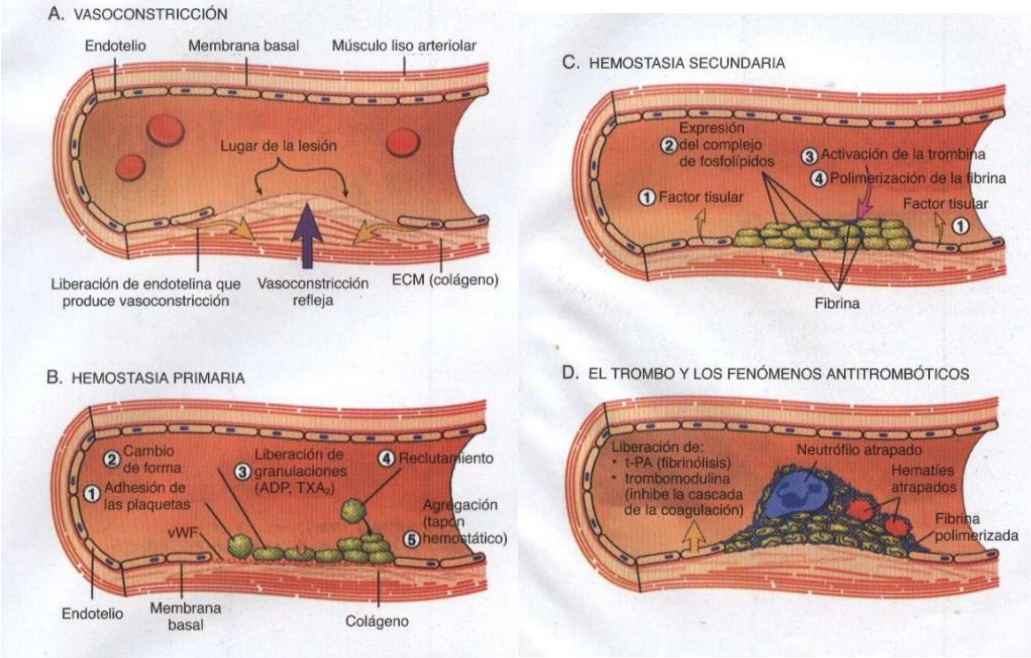
Es por eso que entender la patogenia de la trombosis es fundamental para detectar posibles blancos terapéuticos con el consiguiente desarrollo de nuevos fármacos para su prevención y tratamiento. (23)

4.4.- HEMOSTASIA Y TROMBOSIS.

La *hemostasia normal* es el resultado de una serie de procesos perfectamente regulados que cumplen dos funciones importantes: 1) mantener la sangre en estado líquido y sin coágulos dentro de los vasos sanguíneos normales, y 2) estar preparados para formar rápidamente un *tapón hemostático localizado* en el punto de lesión vascular. El proceso patológico opuesto a la hemostasia es la *trombosis,* que puede considerarse como el resultado de una activación inadecuada de los procesos hemostáticos normales, como la formación de un coágulo de sangre (*trombo*) en los vasos no lesionados, o la oclusión trombótica de un vaso después de una lesión de escasa importancia. Tanto la hemostasia como la trombosis dependen de tres factores generales: la *pared vascular,* las *plaquetas* y la *cascada de la coagulación*. (13)

4.5. HEMOSTASIA NORMAL.

Los fenómenos de la hemostasia que ocurren sucesivamente en el lugar de una lesión vascular aparecen (figura N°1). (13)



(Figura N°1)

- Después de la lesión inicial, se produce una vasoconstricción arteriolar de breve duración, que en gran parte se atribuye a *mecanismos neurógenos reflejos* y que se acentúa con la secreción local de ciertos factores, como la *endotelina,* un potente vasoconstrictor derivado del endotelio. Pero su efecto es pasajero, y la hemorragia reaparecería si no fuera por la activación de las plaquetas y de los sistemas de la coagulación. (13)

- La lesión del endotelio deja al descubierto la matriz extra- celular subendotelial, de intenso poder trombógeno, que permite a las plaquetas adherirse y *activarse,* es decir, sufrir un cambio de forma y vaciar sus granulaciones secretorias. En pocos minutos, los productos secretados atraen a otras plaquetas y se forma el *tapón hemostático',* éste es el proceso de la *hemostasia primaría.* (13)

- *El factor tisular,* que es un factor procoagulante unido a la membrana y sintetizado por el endotelio, también queda al descubierto en el sitio de la lesión. Este factor actúa junto a los factores secretados por las plaquetas para activar la cascada de la coagulación, y culmina con la activación de la *trombina.* La trombina, a su vez, convierte al fibrinógeno disuelto en la sangre en *fibrina* insoluble, que acaba depositándose localmente. La trombina también produce un nuevo reclutamiento de plaquetas y la liberación de sus granulaciones. Esta serie de fenómenos (la *hemostasia secundaria)* dura más tiempo que la formación del tapón plaquetario. (13)

- La fibrina polimerizada y los agregados de plaquetas forman un sólido *tapón permanente* que impide cualquier nueva hemorragia. En esta fase, se ponen en marcha los mecanismos de contrarregulación (p. ej., el activador del plasminógeno tisular [t-PA]), para que el tapón hemostático quede circunscrito al sitio de la lesión. (13)

4.5.1. ENDOTELIO.

Las células endoteliales regulan varios aspectos de la hemostasia que, a menudo, son opuestos. Por un lado, estas células tienen propiedades antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas; por otro lado, al producirse una lesión o al activarse, son capaces de ejercer *funciones procoagulantes* (figura N°2). (13)

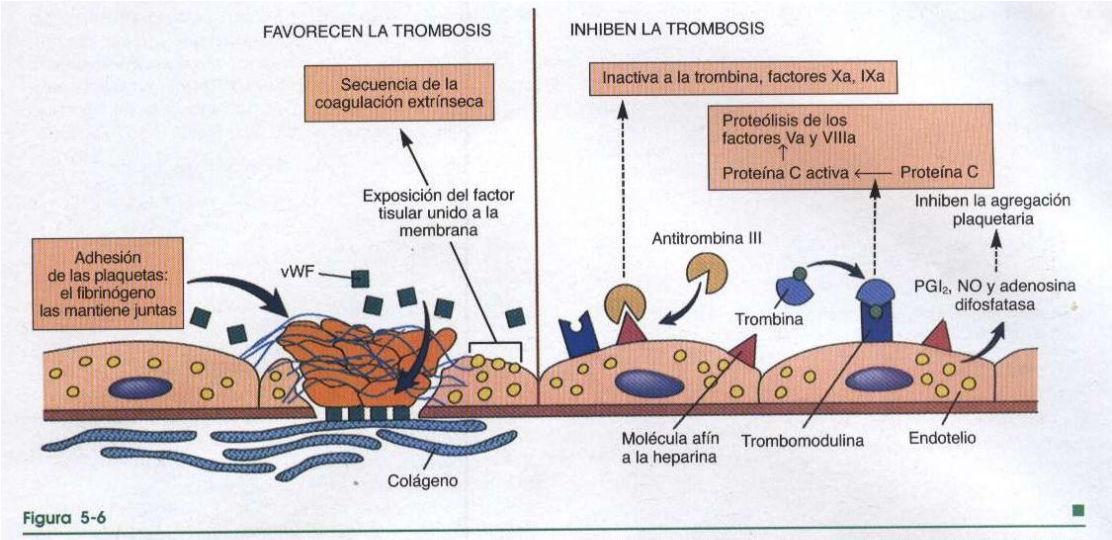


Figura 5-6

Dibujo esquemático de algunas de las funciones procoagulantes y anticoagulantes de las células endoteliales. No están representadas las propiedades profibrinolíticas y antifibrinolíticas. vWF = factor de von Willebrand; PGI_2 = prostaciclina; NO = óxido nítrico.

(Figura N°2)

El endotelio puede ser activado por agentes infecciosos, factores hemodinámicos, mediadores del plasma y, lo más significativo, por las citocinas. El equilibrio entre las actividades antitrombóticas y protrombóticas endoteliales determina básicamente si se produce la formación del trombo, su propagación o su disolución. (13)

4.5.2. PLAQUETAS.

Las plaquetas desempeñan un papel esencial en la hemostasia normal. En la circulación aparecen como discos lisos rodeados por una membrana que expresa en su superficie varios receptores de glucoproteínas de la familia de las integrinas. (13)

Después de una lesión vascular, las plaquetas se ponen en contacto con los elementos integrantes de la matriz extracelular, que normalmente están separados por el endotelio íntegro; esos constituyentes son: el colágeno (el más importante), los proteoglucanos, la fibronectina y otras glucoproteínas de adhesión. Al entrar en contacto con la matriz extracelular, las plaquetas sufren

tres procesos generales: 1) adhesión y cambio de forma, 2) secreción (proceso de liberación), y 3) agregación (figura N°3). (13)

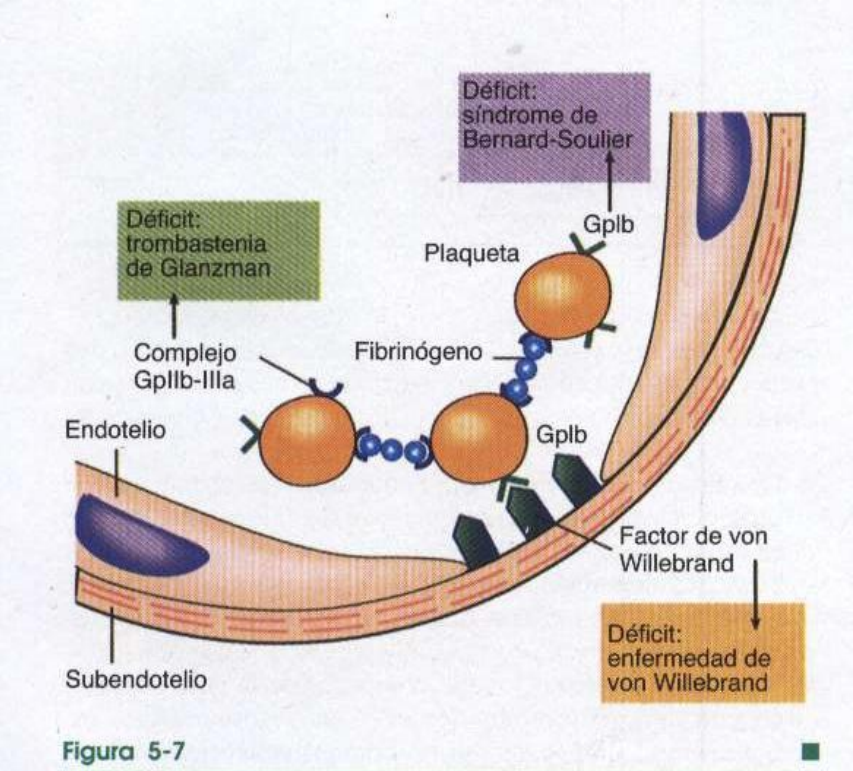


Figura 5-7

Adhesión y agregación plaquetarias. El factor de von Willebrand actúa como un puente de unión entre el colágeno subendotelial y el receptor plaquetario GpIb. La agregación consiste en la unión de las plaquetas por medio de puentes de fibrinógeno unidos a los receptores GpIIb-IIIa de las plaquetas.

(Figura N°3)

El fibrinógeno es también un cofactor importante en la agregación plaquetaria; las plaquetas activadas por el ADP se unen al fibrinógeno, y éste a su vez se une a otras plaquetas mediante los receptores de glucoproteínas (GpIIb-IIIa), formándose así grandes agregados de plaquetas . (13)

El eicosanoide PGI_2 derivado del endotelio es una sustancia vasodilatadora que inhibe la agregación plaquetaria, mientras que el eicosanoide TXA_2 derivado de las plaquetas es un potente vasoconstrictor que activa la agregación plaquetaria. El juego recíproco entre el PGI_2 y el TXA_2 constituye un mecanismo finamente equilibrado que sirve para regular la función plaquetaria

del ser humano: en condiciones normales, este mecanismo impide la agregación plaquetaria intravascular, pero después de una lesión endotelial, favorece la formación de los tapones hemostáticos. La utilidad clínica de la aspirina en los pacientes expuestos a una trombosis coronaria (la aspirina acetila e inactiva irreversiblemente a la cicloxigenasa) se debe, en gran parte, a su capacidad para inhibir la síntesis del TXA_2. El óxido nítrico, igual que la PGI_2, actúa también como vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. (13)

Los tapones hemostáticos contienen también hematíes y leucocitos; los leucocitos se adhieren a las plaquetas por la molécula de adhesión selectina-P, y al endotelio utilizando varios receptores de adhesión; contribuyen a la reacción inflamatoria que acompaña a la trombosis. La trombina también estimula directamente la adhesión de los neutrófilos y monocitos y, por desdoblamiento del fibrinógeno, genera los *productos de degradación de la fibrina,* que poseen acción quimiotáctica. (13)

4.6. CASCADA DE LA COAGULACIÓN.

La cascada de la coagulación constituye el tercer componente del proceso de la hemostasia y es el factor que más contribuye a la trombosis. Los detalles de la misma se ofrecen esquemáticamente en la (figura N°4). (13)

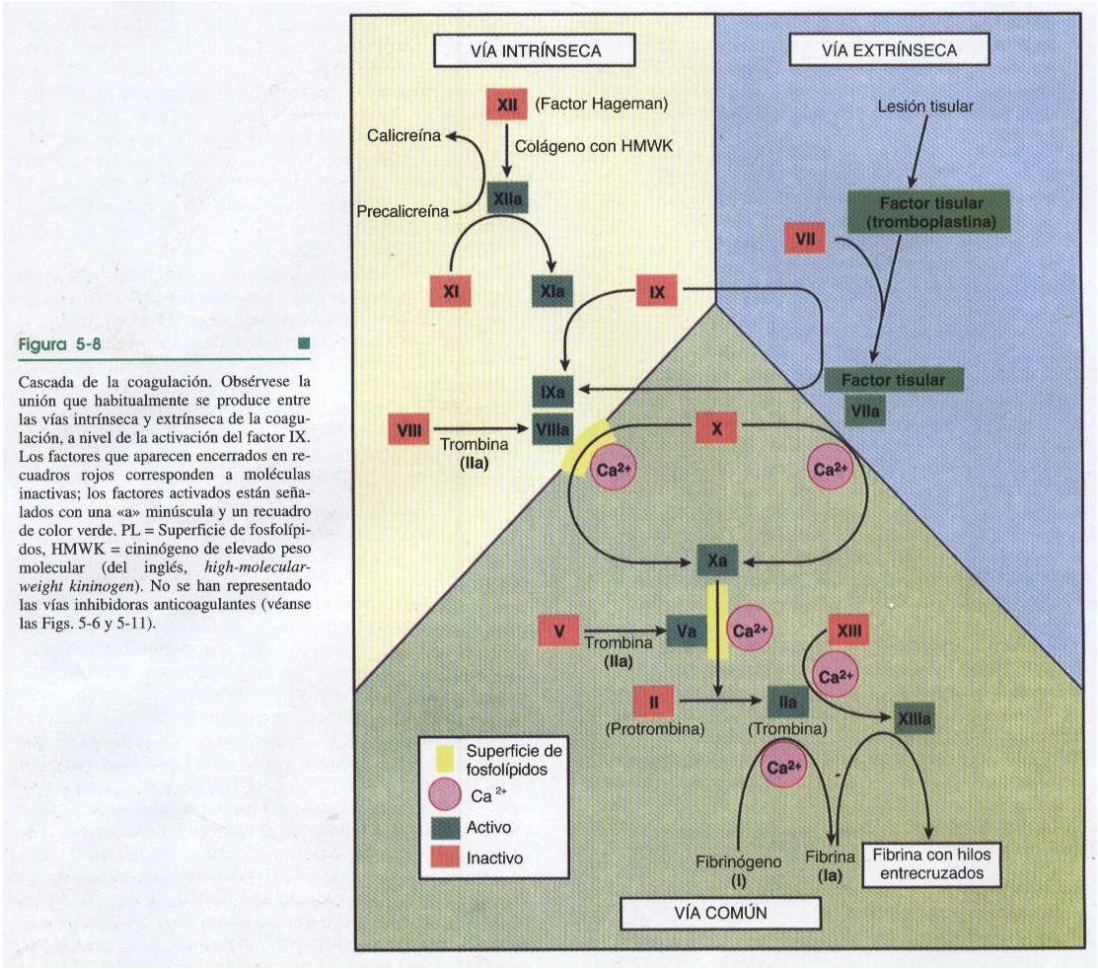


Figura 5-8

Cascada de la coagulación. Obsérvese la unión que habitualmente se produce entre las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, a nivel de la activación del factor IX. Los factores que aparecen encerrados en recuadros rojos corresponden a moléculas inactivas; los factores activados están señalados con una «a» minúscula y un recuadro de color verde. PL = Superficie de fosfolípidos, HMWK = cininógeno de elevado peso molecular (del inglés, *high-molecular-weight kininogen*). No se han representado las vías inhibidoras anticoagulantes (véanse las Figs. 5-6 y 5-11).

(Figura N°4)

La ruptura vascular, el daño endotelial o los accidentes de placa ateromatosa producen exposición de la matriz subendotelial, estimulando la adhesión plaquetaria mediada por integrina a2b1 y glicoproteína VI (GP VI) a colágeno y glicoproteína Ib-V-IX a factor von Willebrand (FVW). Con esto se origina una activación plaquetaria con la subsecuente secreción granular y agregación. El tapón plaquetario inicial provee la superficie rica en fosfolípidos aniónicos en donde se ensamblan los complejos macro-moleculares y se efectúan las reacciones enzimáticas que concluyen en la generación de trombina (figura N°5). (23)

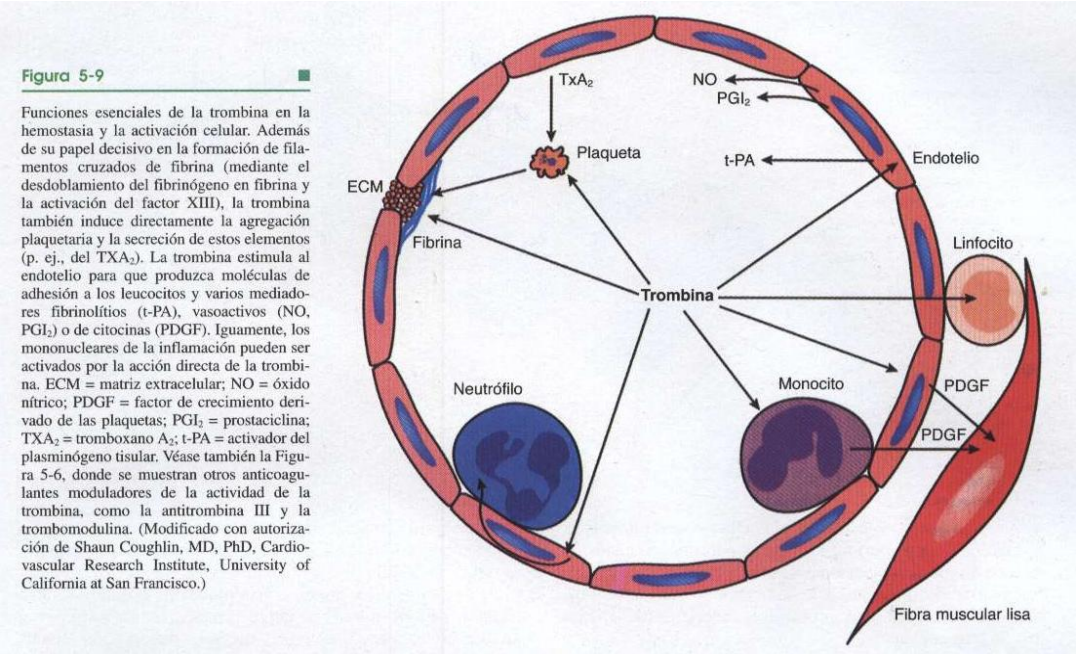


Figura 5-9

Funciones esenciales de la trombina en la hemostasia y la activación celular. Además de su papel decisivo en la formación de filamentos cruzados de fibrina (mediante el desdoblamiento del fibrinógeno en fibrina y la activación del factor XIII), la trombina también induce directamente la agregación plaquetaria y la secreción de estos elementos (p. ej., del TXA_2). La trombina estimula al endotelio para que produzca moléculas de adhesión a los leucocitos y varios mediadores fibrinolítios (t-PA), vasoactivos (NO, PGI_2) o de citocinas (PDGF). Iguamente, los mononucleares de la inflamación pueden ser activados por la acción directa de la trombina. ECM = matriz extracelular; NO = óxido nítrico; PDGF = factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PGI_2 = prostaciclina; TXA_2 = tromboxano A_2; t-PA = activador del plasminógeno tisular. Véase también la Figura 5-6, donde se muestran otros anticoagulantes moduladores de la actividad de la trombina, como la antitrombina III y la trombomodulina. (Modificado con autorización de Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco.)

(Figura N°5)

La exposición del factor tisular (FT), ya sea desde el subendotelio (pared vascular o ateroma) o desde células circulantes que lo pueden expresar (ej.: monocitos en las sepsis), activa el Factor VII (FVIIa). El complejo resultante, FT/VIIa, cataliza la activación de los factores X y IX. Estos tienen funciones disímiles en la iniciación de la coagulación. (23)

El FXa interactúa con su cofactor Va sobre superficies fosfolipídicas formando el complejo protrombinasa y genera pequeñas cantidades de trombina (IIa). El IXa, si bien no está involucrado de manera directa en la iniciación de la coagulación, en caso de daño vascular y formación de tapón plaquetario, puede difundir hacia la superficie de plaquetas activadas uniéndose a su receptor específico e interactúa con su cofactor, FVIIIa (formando el complejo tenasa) activando más cantidad de FXa. (23)

La trombina generada por el FXa potencia la formación del tapón plaquetario y, por un proceso de retro-alimentación positiva, activa los factores XI, XIII, VIII y V (Figura N°6). (23)

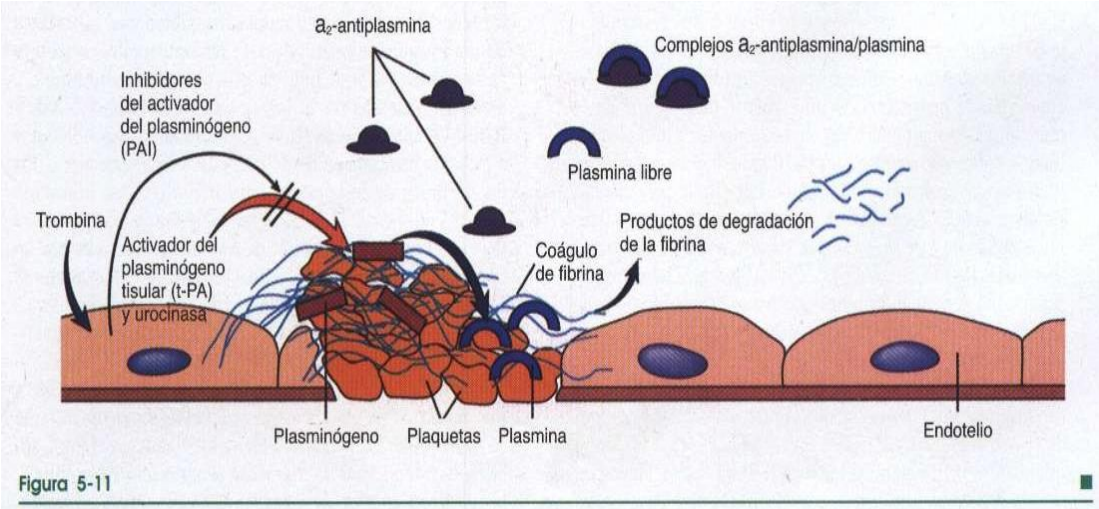


Figura 5-11

El sistema fibrinolítico, donde aparecen representados los activadores e inhibidores del plasminógeno.

(Figura N°6)

El sustrato del FXIa es el FIX, y el complejo FIXa-VIIIa mantiene la cadena de formación de FXa-FVa, el que a su vez gatilla la producción masiva de trombina con formación del coágulo de fibrina a partir del fibrinógeno circulante. (23)

4.7. NUEVA CASCADA DE LA COAGULACION.

La cascada de la coagulación clásica, propuesta en 1964 por Macfarlane y Davie y Ratnoff, se describe en numerosos artículos y libros de texto. Aunque este modelo tiene limitaciones y no pueden explicar satisfactoriamente todos los fenómenos relacionados con la hemostasia en vivo, ha sido aceptado por casi cincuenta años. (24)

La comprensión actual del proceso hemostático considera la interrelación de la física celular y procesos bioquímicos en una serie de etapas o fases y no como dos vías (intrínseca y extrínseca) como se creía. Las etapas de iniciación, amplificación, propagación y terminación ilustrar el proceso intrigante que asegura la circulación de la sangre en una forma líquida restringida en el lecho vascular. (24)

4.7.1. SISTEMA HEMOSTÁTICO: DESDE LA VISIÓN CLÁSICA AL MODELO CELULAR.

En estudios más reciente se demostró la importancia del componente celular en el proceso de coagulación. Es claro que la hemostasia no es posible sin el concurso de las plaquetas. (25)

Además, el FT es una proteína que está presente en la membrana de diversas células, como fibroblastos, y hoy sabemos que diferentes células expresan proteínas procoagulantes y anticoagulantes, además de receptores para diversos componentes de la hemostasia, lo que ha supuesto un nuevo paradigma para explicar las reacciones que tienen lugar durante el proceso hemostático. (25)

Contrariamente a los modelos previos, la visión actual cree que la coagulación se produce en tres etapas interrelacionadas: La *fase de iniciación*, que tiene

lugar a nivel de células productoras de FT, como fibroblastos o monocitos, y conlleva la generación de los factores Xa, IXa y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso. La *fase de amplificación* se traslada a la superficie de las plaquetas, que son activadas por la trombina generada y acumulan factores y cofactores en su superficie, permitiendo el ensamblaje necesario para que tengan lugar las reacciones enzimáticas. Finalmente, en la *fase de propagación,* las proteasas se combinan con los cofactores en la superficie plaquetar, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que favorecen la formación de fibrina y su ulterior polimerización para constituir un coágulo estable. (25)

4.7.2. FASE DE INICIACIÓN:

El complejo FT/FVIIa, de forma directa e indirecta a través del factor IX, activa inicialmente el factor X transformando pequeñas cantidades de protrombina en trombina, que son aún insuficientes para completar el proceso de formación de fibrina. El FVII circula en la sangre predominantemente como molécula inactiva, y sus funciones, a las concentraciones fisiológicas, son virtualmente nulas en ausencia de su cofactor. El FT no está en contacto con elementos de la sangre; la célula que alberga este receptor (fibroblasto, miocito, célula mononuclear, macrófago) se encuentra fuera del sistema vascular hasta que existe pérdida de la integridad del mismo. La interacción entre el FT y FVIIa es el proceso fundamental en la iniciación de la coagulación; tal interacción incrementa la actividad del FVII en 1 x 10. (26)

4.7.3. FASE DE AMPLIFICACIÓN:

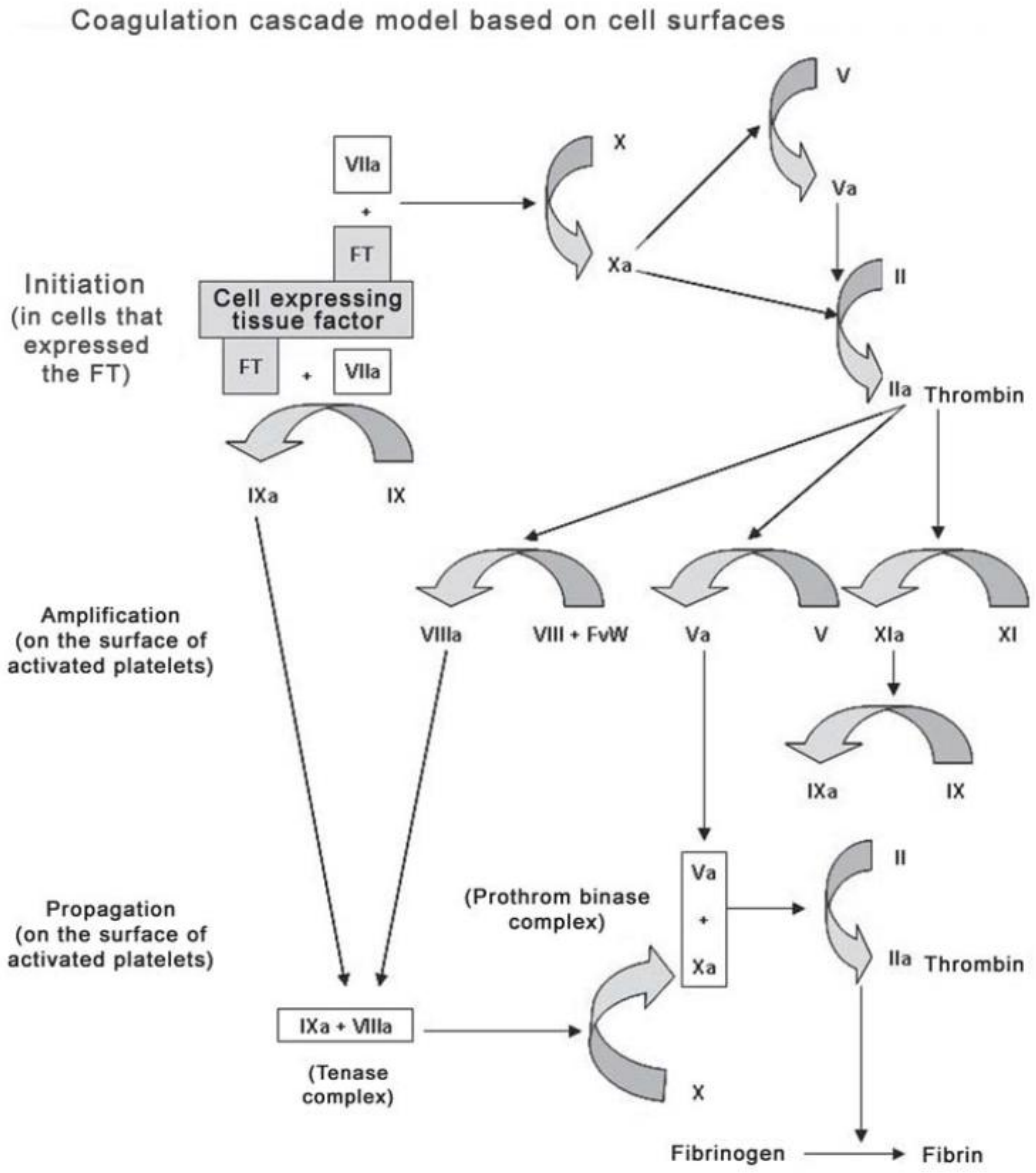
La trombina así formada, junto con el calcio y los fosfolípidos ácidos que provienen de la plaqueta, participa activamente en un proceso de retroalimentación para la activación de los factores XI, IX, VIII y V, y de forma especial para acelerar la activación de la plaqueta. Simultáneamente, por mecanismos quimiotácticos, los factores mencionados son atraídos a la

superficie de las plaquetas, donde tienen lugar de forma muy rápida importantes procesos de activación y multiplicación. La fase de amplificación es dependiente de la presencia de membranas plaquetarias activadas y de la interacción de estas con los factores de la coagulación, especialmente con las cantidades limitadas de trombina que se generan en la vecindad de la célula portadora del FT. Las plaquetas se activan y degranulan, al tiempo que se adhieren y agregan formando un tapón en el vaso dañado. Una característica muy importante en la activación de las plaquetas es el cambio de polaridad de las cabezas negativas de los fosfolípidos para permitir su interacción con los factores de la coagulación. Aunque es insuficiente para la formación de un coágulo, la pequeña cantidad de trombina producida por la vía VIIa/FT, durante la fase de iniciación, es esencial para amplificar el proceso. La trombina es un ávido reclutador de plaquetas y retroalimenta de manera positiva al sistema al poseer la capacidad de activar los factores V, VIII y XI. La fase de amplificación también se caracteriza por la activación del sistema de retroalimentación negativa a través de los anticoagulantesnaturales: TFPI (inhibidor de la activación del complejo FT/FVIIa), antitrombina y proteína C, cuya función es importante en regular los procesos procoagulantes. (26)

4.7.4. FASE DE PROPAGACIÓN:

La amplificación del proceso por mecanismos de retroalimentación entre trombina y plaqueta y la activación de todos estos factores permiten activar grandes cantidades del factor X y formar el complejo protrombinasa para convertir la protrombina en trombina y, a expensas de esta, el fibrinógeno en fibrina. El proceso final, siempre en la superficie de la plaqueta, se acelera para generar de forma explosiva grandes cantidades de trombina y fibrina. La fase de propagación presenta un cambio de locación de los procesos que llevan a la generación de la trombina, de la célula portadora de factor tisular a la plaqueta activada. La presencia de fosfolípidos en la membrana plaquetaria activada permite el ensamblaje del complejo IXa/VIIIa y potencia sus acciones en 1 x 10. Grandes cantidades de trombina se producen durante esta fase, resultando en

la escisión proteolítica del fibrinógeno y en la formación de monómeros de fibrina que se polimerizan para consolidar el inestable coágulo inicial de plaquetas en un firme coágulo organizado de fibrina. La trombina, a su vez, activa al factor XIII y al TAFI con efectos positivos adicionales en la estabilidad del coágulo y en la resistencia a los efectos de la plasmina (Figura N°7). (26)



(Figura N°7)

4.7.4.1. PAPEL DE LA PLAQUETA:

La activación de la plaqueta altera la permeabilidad de la membrana y permite la entrada del calcio y la salida de sustancias quimiotácticas, que atraen a los factores de la coagulación a su superficie. Al mismo tiempo se liberan factor V y fosfolípidos ácidos, que aportan el complemento necesario para el proceso de la coagulación. **(26)**

4.7.5. FASE DE TERMINACIÓN:

Una vez que un coágulo de fibrina se forma en la lesión, el proceso de la coagulacióndebe limitarse a la zona de la lesión para prevenir la oclusión trombótica del vaso. Cuatro naturales anticoagulantes están involucrados para controlar la propagación de la activación de la coagulación; inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), proteína C (PC), proteína S (PS) y la antitrombina (AT). (24)

El TFPI es una proteína secretada por el endotelio, que forma un complejo cuaternario, TF / FVIIa / FXa / TFPI, que inactiva factores activados y limita la coagulación. La proteína C y S son otros dos anticoagulantes naturales que tienen la capacidad de inactivar el cofactor procoagulante FVa yFVIIIa. (24)

En el plasma humano, aproximadamente el 30% de PS circula como proteína libre, que consiste en la fracción que funciona como un cofactor para PC activada. Otro anticoagulante natural, AT, inhibe la actividad de la trombina y otras proteasas de serina tales como FIXa, FXa, FXIa y FXIIa.Las células endoteliales producen una variedad de glicosaminoglicanos, que sirven como de alta afinidad,sitios de unión para AT, que son cruciales para una rápida inactivación de la trombina. (24)

4.8. TROMBOSIS.

Los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor son en particular pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). (27)

El riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en un paciente de cirugía general o medicina interna sin tromboprofilaxis es del 10-40 %; aumenta a 40-60 % en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. (28)

En pacientes que no reciben tromboprofilaxis después de una cirugía ortopédica, particularmente de reemplazo total de cadera y rodilla, se ha encontrado que la prevalencia de trombosis venosa profunda (TVP) en los siguientes siete a 14 días es de 41% a 85% y aunque la tromboembolia pulmonar (TEP) ocurre en menos del 30% de los pacientes, la incidencia de TEP fatal va de 0,1% a 2%. (22)

Con el uso de tromboprofilaxis, la incidencia de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes con reemplazo total de cadera es de 1,3% y en aquellos con reemplazo total de rodilla, de 2,8%; una tercera parte de los casos de TEV ocurren después del alta, y se reporta una tasa de sangrado clínicamente significativo de 1%. (22)

4.9. PATOGENIA DE LA TROMBOSIS.

Hay tres factores importantes que predisponen a la formación del trombo y que constituyen la llamada *tríada de Virchow:* 1) la lesión endotelial, 2) la estasis o turbulencias del flujo sanguíneo y 3) la hipercoagulabilidad sanguínea. (13)

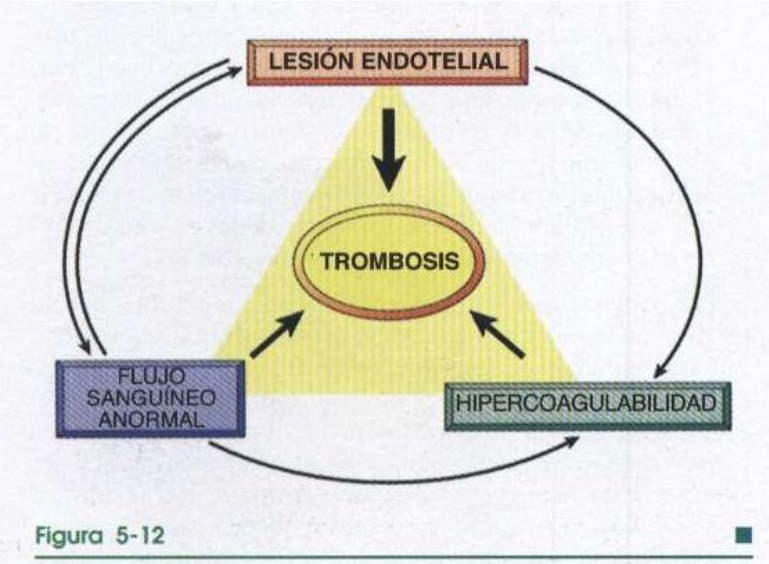


Figura 5-12

Tríada de Virchow en la trombosis. La integridad del endotelio es el factor más importante. Obsérvese que la lesión de las células endoteliales puede afectar al riego sanguíneo local, a la coagulabilidad, o a ambas; el flujo sanguíneo anormal (estasis o turbulencias) puede causar, a su vez, lesión endotelial. Estos factores pueden actuar independientemente o combinarse para provocar la formación del trombo.

Lesión endotelial. Es el factor que predomina y por sí solo puede provocar trombosis. La lesión endotelial es especialmente importante para la formación de trombos en el corazón y en la circulación arterial, por ejemplo, dentro de las cámaras cardíacas que han sufrido una lesión endocárdica (p. ej., en el infarto de miocardio o en una valvulitis), sobre las placas ulceradas de las arterias con ateroesclerosis intensa, o en los sitios afectados por lesiones vasculares de origen traumático o inflamatorio (*vasculitis*). Independientemente de su causa, el resultado final de la lesión endotelial es que el colágeno subendotelial queda al descubierto (igual que otros activadores de las plaquetas) y esto va seguido

de adhesión de las plaquetas, de exposición del factor tisular, y de agotamiento local de la prostaciclina y del PA. (13)

Alteraciones del flujo sanguíneo normal*.* Las *turbulencias* favorecen las trombosis arterial y cardíaca al causar lesiones o alteraciones funcionales del endotelio, y al formar contracorrientes y embolsamientos locales de sangre; la *estasis* es un factor importante en la aparición de trombosis venosa. El riego sanguíneo normal es *laminar,* es decir, los elementos celulares discurren por el centro de la luz vascular, separados del endotelio por una capa de plasma que se desplaza más lentamente. Por tanto, la estasis y las turbulencias: 1) desbaratan el flujo laminar y ponen a las plaquetas en contacto con el endotelio; 2) impiden que los factores activados de la coagulación se diluyan en la sangre circulante reciente; 3) retrasan la entrada de inhibidores de los factores de la coagulación y permiten la acumulación de trombos; y 4) favorecen la activación de las células endoteliales, predisponiendo a la trombosis local, a la adhesión plaquetaria y a otros efectos de las células endoteliales. (13)

La turbulencia y la estasis favorecen claramente las trombosis en varias circunstancias clínicas. Las *placas ateroscleróticas ulceradas* no sólo dejan al descubierto la matriz extracelular subendotelial, sino que además originan turbulencias locales. Las dilataciones anormales de la aorta y otras arterias, llamadas *aneurismas*, producen estasis localizada y son sitios con predisposición a la trombosis. Los *síndromes de hiperviscosidad* (como la policitemia) producen estasis de los pequeños vasos; los hematíes deformados de la *anemia drepanocítica*, producen oclusiones vasculares, con la consiguiente estasis que predispone a la trombosis. (13)

Hipercoagulabilidad*.* La hipercoagulabilidad contribuye con menor frecuencia a las trombosis, pero sigue siendo un elemento importante (e interesante) de este problema. Ampliamente se define como cualquier alteración de las vías de la coagulación que predispone a la trombosis, y puede dividirse en procesos *primarios* (genéticos) y *secundarios* (adquiridos) (13), los cuales se resumen en el siguiente cuadro. (13)

Tabla 5-2. ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

Primaria (genética)
Mutaciones del factor V
Déficit de antitrombina III
Déficit de proteínas C o S
Defectos de la fibrinólisis
Homocistinemia
Variaciones alélicas de los niveles de protrombina
Secundaria (adquirida)
Con mayor riesgo de trombosis
Reposo en cama o inmovilización prolongadas
Infarto de miocardio
Lesiones tisulares (intervenciones quirúrgicas, fracturas, quemaduras)
Cáncer
Válvulas cardíacas artificiales
Coagulación intravascular diseminada
Trombocitopenia inducida por la heparina
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (síndrome del anticoagulante lúpico)
Con menor riesgo de trombosis
Fibrilación auricular
Miocardiopatías
Síndrome nefrótico
Estados hiperestrogénicos
Uso de anticonceptivos orales
Anemia de células falciformes (drepanocitosis)
Consumo de tabaco

La patogenia de las diátesis trombóticas en una serie de procesos clínicos habituales es algo más complicada y depende de muchos factores. En algunos casos (p. ej., la insuficiencia cardíaca o los traumatismos), ciertos factores, como la estasis o la lesión vascular, puede que sean lo más importante. En otros (p. ej., uso de anticonceptivos orales, estado hiperestrogénico del embarazo), la hipercoagulabilidad puede deberse, en parte, a aumento de la síntesis hepática de muchos factores de la coagulación y a una disminución de la síntesis de antitrombina III ; el carácter heterocigótico del factor V de Leiden también puede ser, en muchas series, un factor predisponente de fondo. En los carcinomas diseminados, la liberación de sustancias procoagulantes por el tumor predispone a las trombosis.

Síndrome de la trombocitopenia inducida por la heparina. Este síndrome lo padece hasta un 5 % de la población y aparece cuando se administran preparados de heparina sin fraccionar que dan lugar a la formación de anticuerpos circulantes, los cuales se unen al complejo heparina-factor 4 plaquetario. Seguidamente, este anticuerpo se une a los complejos formados por las moléculas afines a la heparina y al factor 4 plaquetario, que se encuentra en la superficie de las plaquetas o del endotelio, y provoca la activación de las plaquetas o la lesión de las células endoteliales. En cualquier caso, el resultado es un estado protrombótico. Para obviar este problema, se ha aconsejado el empleo de preparados de heparina de bajo peso molecular especialmente elaborados, que conservan la actividad anticoagulante pero no reaccionan con las plaquetas (y tienen, además, la ventaja de una hemivida sérica prolongada). (13)

4.10. MORFOLOGÍA DE LOS TROMBOS.

Los trombos pueden aparecer en cualquier lugar del sistema cardiovascular; dentro de las cavidades cardíacas; en la cúspide de las válvulas, o en las arterias, venas o capilares. Varían de forma y tamaño, según el punto donde se forman y las circunstancias que conducen a su desarrollo. Los trombos arteriales o cardíacos suelen iniciarse en un punto del endotelio lesionado (p. ej., una placa aterosclerótica) o sometido a turbulencias (bifurcaciones de los vasos); los trombos venosos aparecen típicamente en las zonas con estasis sanguínea. Algo característico de todas las trombosis es que están fijas al vaso o a la pared cardíaca por una zona, que es la más sólida y consistente. Los trombos arteriales tienden a crecer retrógradamente a partir del sitio de fijación, mientras que los trombos venosos se extienden siguiendo la dirección de la corriente sanguínea (es decir, hacia el corazón). La cola de un trombo que crece no siempre está bien sujeta y, especialmente en las venas, tiende a fragmentarse y a causar embolias. (13)

Los trombos que se forman en el corazón o la aorta pueden mostrar a simple vista (y microscópicamente) láminas evidentes llamadas **líneas de Zahn,** que se deben a la alternancia de capas claras, formadas por plaquetas unidas entre sí por fibrina, y capas oscuras, que son más ricas en hematíes. Las líneas de Zahn sólo tienen interés porque Indican la existencia de trombosis en un sitio del flujo sanguíneo; en las venas o en las arterias pequeñas, la estructura laminar suele ser mucho menos evidente y, de hecho, los trombos formados en el lento flujo venoso se asemejan a los que aparecen cuando se deja la sangre en reposo para que se coagule (como en un tubo de ensayo). Con todo, un estudio cuidadoso revela generalmente laminaciones mal definidas y algo irregulares, (13)

Los trombos arteriales que se forman en las cavidades cardíacas o en la luz de la aorta suelen estar adheridos a la estructura subyacente y se denominan **trombos murales.** Las contracciones miocárdicas anormales (en las arritmias, miocardiopatía dilatada o infarto de miocardio) producen trombos murales intracardiacos, mientras que una placa aterosclerótica ulcerada y una dilatación aneurismática son lesiones que anuncian la formación de un trombo en la aorta. (13)

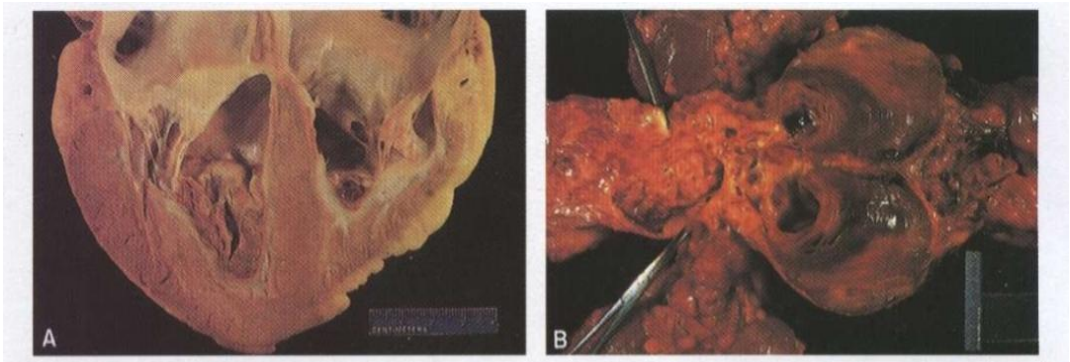


Figura 5-13

Trombos murales. *A*, Trombo situado en la punta de los ventrículos derecho e izquierdo, cubriendo una cicatriz fibrosa blanca. *B*, Trombo estratificado en láminas situado en una dilatación aneurismática de la aorta abdominal.

4.10.1. LOS TROMBOS ARTERIALES.-suelen ser **oclusivos;** las localizaciones más frecuentes, en orden descendente, son: las arterias coronarias, cerebrales y femorales. El trombo suele formarse sobre una placa aterosclerótica, aunque pueden influir otras formas de lesión vascular (vasculitis, traumatismos). Los trombos suelen estar firmemente adheridos a la pared arterial lesionada y son de color blanco grisáceo y friables, formados por una red enmarañada de plaquetas, fibrina, eritrocitos y leucocitos en degeneración. (13)

4.10.2. LAS TROMBOSIS VENOSAS.-o **flebotrombosis,** son oclusivas casi siempre; es frecuente que el trombo forme un largo cilindro dentro de la luz de la vena. Como estos trombos se forman en un ambiente relativamente estático, tienden a albergar más hematíes en su malla y por eso se les llama trombos rojos o de estasis. La flebotrombosis afecta con mayor frecuencia a las venas de los miembros inferiores (90 % de los casos). Menos veces, pueden aparecer trombos venosos en los miembros superiores, plexo periprostático, o en las venas ováricas y periuterinas; en determinadas circunstancias, pueden encontrarse en los senos durales, la vena porta o la vena hepática. En la necropsia, los coágulos posmortem pueden confundirse con los trombos venosos. Los coágulos posmortem son gelatinosos, con una porción declive rojo oscura, porque los hematíes se sedimentan por acción de la gravedad, y un sobrenadante en *grasa de pollo* de color amarillo; además, no suelen estar fijos a la pared subyacente. En cambio, los trombos rojos son más consistentes, están anclados casi siempre por un punto, y al corte muestran líneas mal definidas de fibrina de color gris pálido. (13)

4.11. DESTINO DEL TROMBO.

Si un paciente sobrevive a las consecuencias inmediatas de una obstrucción vascular trombótica, los trombos experimentan, en los días o semanas siguientes, uno o varios de los cuatro fenómenos siguientes: (13)

- *Propagación:* el trombo puede aumentar su contenido en plaquetas y fibrina (propagarse) para, finalmente, causar la obstrucción del vaso.
- *Embolia:* se produce cuando el trombo se desprende y se desplaza a otros puntos de la circulación.
- *Disolución:* los trombos pueden desaparecer gracias al proceso fibrinolítico.
- *Organización* y *recanalización:* los trombos pueden causar inflamación y fibrosis (*organización*) y al final pueden *re- canalizarse,* es decir, permitir que se reanude el flujo sanguíneo, o bien pueden incorporarse a la pared vascular, engrosándola. (13)

En cuanto a la disolución, la activación de las vías de la fibrinólisis puede dar lugar a una retracción e incluso a la lisis total de los trombos *recientes.* Los trombos antiguos se vuelven más resistentes, debido a la intensa polimerización de la fibrina, lo que hace imposible su lisis. Esto es importante porque los goteos de agentes fibrinolíticos con fines terapéuticos, como el de t-PA (p. ej., en las embolias pulmonares o la trombosis coronaria) es probable que sólo sean eficaces durante algún tiempo después de formarse los trombos. (13)

Los trombos antiguos tienden a *organizarse.* Esto alude a la infiltración por células endoteliales, fibras musculares lisas y fibroblastos que experimenta el trombo rico en fibrina. Con el tiempo, se forman conductos capilares, que al anastomosarse conectan los dos extremos del trombo y restablecen, en cierto grado, la continuidad de la luz original. Esta *recanalización* puede, finalmente, convertir al trombo en una masa vascularizada de tejido conjuntivo, que se incorpora a la pared vascular bajo la forma de una hinchazón subendotelial.

Con el tiempo y gracias a la retracción de las células mesenquimales, el único indicio que quizá quede en el sitio de la trombosis original es una masa fibrosa. En ocasiones, en lugar de organizarse, el centro del trombo sufre un proceso de digestión enzimática, posiblemente como consecuencia de la liberación de enzimas lisosomales por los leucocitos y plaquetas atrapadas. Esto es especialmente probable en los grandes trombos situados dentro de una dilatación aneurismática o de una cavidad cardíaca. Si se produce una siembra bacteriana, el trombo degradado de esa forma es un medio de cultivo ideal, capaz de causar, por ejemplo, la formación del llamado *aneurisma micótico* (Figura N°8). (13)

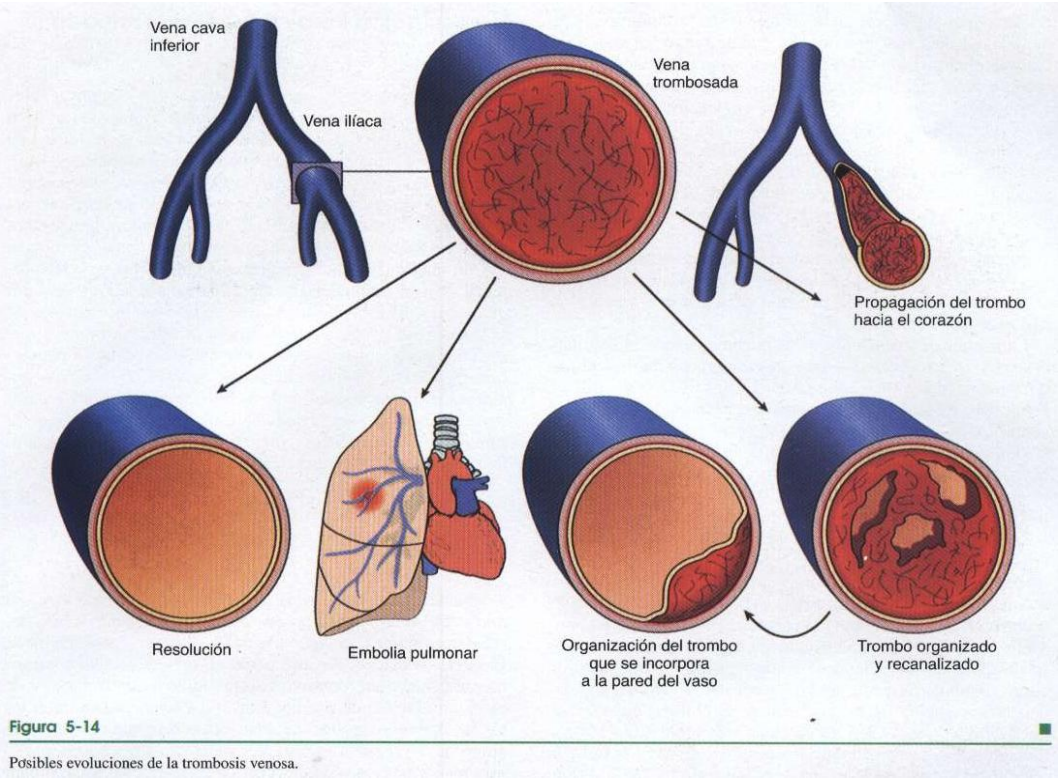


Figura 5-14

Posibles evoluciones de la trombosis venosa.

(Figura N°8)

4.12. CORRELACIÓN CLÍNICA.

Los trombos son importantes porque:

- *Producen la obstrucción de arterias y venas,* y 2) *son la fuente de posibles embolias.* La importancia de cada una de estas eventualidades depende del sitio ocupado por el trombo. Así, mientras que los trombos

venosos pueden causar congestión y edema en los lechos vasculares distales al sitio obstruido, otra consecuencia mucho más grave es que los trombos, sobre lodo los que se forman en las venas profundas de las piernas, son responsables de una causa importante de muerte: la embolia pulmonar. Por el contrario, aunque los trombos arteriales pueden producir embolias, es mucho más importante su papel en la obstrucción vascular (p. ej., causando infartos miocárdicos o cerebrales). (13)

4.12.1. TROMBOSIS VENOSA (FLEBOTROMBOSIS).- Con gran diferencia, los trombos venosos predominan en las venas superficiales o profundas de las piernas. Los trombos superficiales suelen aparecer en el sistema de la safena, especialmente cuando hay varicosidades. Estos trombos pueden producir congestión local, hinchazón, y dolor espontáneo o provoca- do al palpar o comprimir el trayecto de la vena afectada, pero casi nunca causan embolias. Sin embargo, el edema local y la disminución del retomo venoso predisponen a la infección de la piel suprayacente afectada por ligeros traumatismos y al desarrollo de *úlceras varicosas.* Los *trombos profundos* de las venas más gruesas a nivel de la rodilla o por encima de ella (p. ej., venas poplítea, femoral e ilíaca) son más serias porque pueden producir embolias. Aunque pueden causar dolor local y edema distal, la obstrucción venosa puede quedar compensada rápidamente al desviarse la sangre por conductos colaterales. Por consiguiente, las trombosis venosas profundas son completamente asintomáticas *en un 50 % aproximadamente de los pacientes afectados,* y sólo se diagnostican retrospectivamente cuando ya han producido embolias. (13)

La trombosis venosa profunda puede aparecer cuando hay estasis y en los diversos estados de hipercoagulabilidad, anteriormente descritos. La insuficiencia cardíaca congestiva es una causa evidente de estasis en la circulación venosa. Los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas y las quemaduras suelen ser motivo de obligada inmovilidad e inactividad física, de lesiones vasculares, de liberación de sustancias procoagulantes por los tejidos y de menor actividad del t-PA. Muchos de estos factores se combinan en el

posparto y el puerperio, predisponiendo a las trombosis. Aparte de las posibles embolias de líquido amniótico en el momento del parto, el embarazo avanzado y el posparto se asocian a hipercoagulabilidad. La liberación de sustancias procoagulantes por algunos tumores es, en gran parte, responsable del mayor riesgo de trombosis fugaces que se observan en los cánceres diseminados, dando lugar al cuadro conocido como *tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau).* Independientemente de las circunstancias clínicas específicas, la edad avanzada, el reposo en cama y la inmovilización aumentan el riesgo de trombosis venosas profundas; la falta de actividad física anula el efecto de bomba que los músculos de los miembros inferiores ejercen normalmente sobre la sangre y que favorece el retomo venoso, haciendo que éste se vuelva más lento. (13)

4.12.2 TROMBOSIS ARTERIAL.- El *infarto de miocardio* puede asociarse a contracciones discinéticas del miocardio, así como a lesiones del endocardio adyacente, creando un sitio que favorece la formación de un trombo mural. La *cardiopatía reumática* puede causar estenosis de la válvula mitral, seguida de dilatación de la aurícula izquierda; la simultánea fibrilación auricular aumenta la estasis sanguínea auricular. La *aterosclerosis* es un importante factor de la trombosis, debido a la alteración del flujo sanguíneo y a la pérdida de la integridad vascular. Además de las consecuencias de la obstrucción subsiguiente, los trombos murales cardíacos y aórticos pueden producir también embolias periféricas. Prácticamente todos los tejidos pueden resultar afectados, pero el cerebro, los riñones y el bazo son los órganos en los que más abundan las embolias, debido al gran volumen de sangre que reciben. (13)

Se sabe que una serie de procesos predisponen a la trombosis, pero este fenómeno sigue siendo algo imprevisible. Continúa apareciendo con una frecuencia lamentablemente elevada en individuos sanos, que llevan una vida activa y que al parecer no tienen factores desencadenantes ni procesos patológicos subyacentes. (13)

4.13. HISTORIA DE LA HEPARINA.

La historia de la heparina está llena de anécdotas. En el año 1918, JayMclean, por entonces estudiante de medicina en la Universidad Johns Hopkins (Baltimore), descubre la heparina. Su maestro, el profesor de Farmacología William Henry Howell (1918), fue quien la estudió y describió. Se denominó heparina, puesto que fue aislado originalmente de células del hígado canino por su abundancia, de ahí su nombre (" hepar" o "ήπαρ" es griego para "hígado"). (29) (30)

Charles Best (Toronto 1929), Schmitz y Fischer (Copenhague 1933) y Jorpes (Estocolmo 1935) fueron los responsables de su purificación y caracterización. Gordon Murray (1937), que trabajaba en el hospital de Best, fue el primero en realizar estudios experimentales al respecto. Por su parte Jorpes animó al cirujano Crafoord (1939) para emplear heparina en humanos. Por otro lado, en 1939, Brinkhous et al evidenciaron que la actividad anticoagulante de la heparina precisaba para su actuación de un cofactor plasmático. Ese cofactor era la antitrombina III (Abildgaard, 1968). (29) (30)

En 1959, Sevitt y Gallager usaron heparina profi láctica en pacientes con fractura de cadera, y en 1960 Sharnoff inicia la pauta de inyectar heparina subcutánea dos horas antes de la operación. Años más tarde Kakkar (1975) demuestra la efectividad profiláctica de la HNF a baja dosis. (30)

El descubrimiento de los dicumarínicos o AVK se remonta a una historia acaecida en ciertas regiones del medioeste norteamericano y de Alberta, en Canadá, cuando los ganaderos de estas zonas observan cómo sus vacas fallecen a causa de una enfermedad hemorrágica (1920). Posteriormente se descubre que parte de la alimentación de este ganado consistía en un trébol “dulce” que contenía dicumarol. (30)El descubrimiento de esta sustancia se

debe a Karl Paul Link y Wilhelm Schoeffel (Universidad de Wisconsin). Dicho producto se comercializó en 1941. Posteriormente, la búsque da de un raticida permitió la síntesis de la warfarina, que fue aprobada para uso médico en 1954. (30)

La aparición de las HBPM en la década de 1980 revolucionó tanto la profilaxis como el tratamiento de numerosas entidades clínicas. En 1978, un equipo del Instituto Choay fue el primero que concibió un nuevo medicamento constituido por fragmentos de HBPM con el objetivo de mantener las propiedades antitrombóticas de la heparina y desarrollar una actividad anticoagulante reducida, y así se emprendió el aislamiento de una fracción que poseía las propiedades buscadas. (30)

En 1985 se realizó el lanzamiento de la primera HBPM (nadroparina).En 1987 se comercializó la enoxaparina, cuya numerosa investigación clínica hace de esta HBPM el estándar del grupo. Posteriormente han aparecido nuevas HBPM (bemiparina, dalteparina, tinzaparina, etc.). Las HBPM se empleaban de forma rutinaria en Europa y EE.UU. desde 1990 y 1995, respectivamente. (30)

En 1981 surge el pentasacárido (Jean Choay), que representa la más pequeña porción de la heparina con actividad anti-Xa. Posteriormente colaboradores de Choay (Maurice Petitou y Jean Claude Lormeau, entre los más signifi cativos) desarrollarán numerosas investigaciones sobre el pentasacárido (producción sintética del mismo, 1983 —fondaparinux—; caracterización y búsqueda de análogos, 1995; etc.). (30)

La búsqueda del anticoagulante ideal continúa. (Figura N°9)

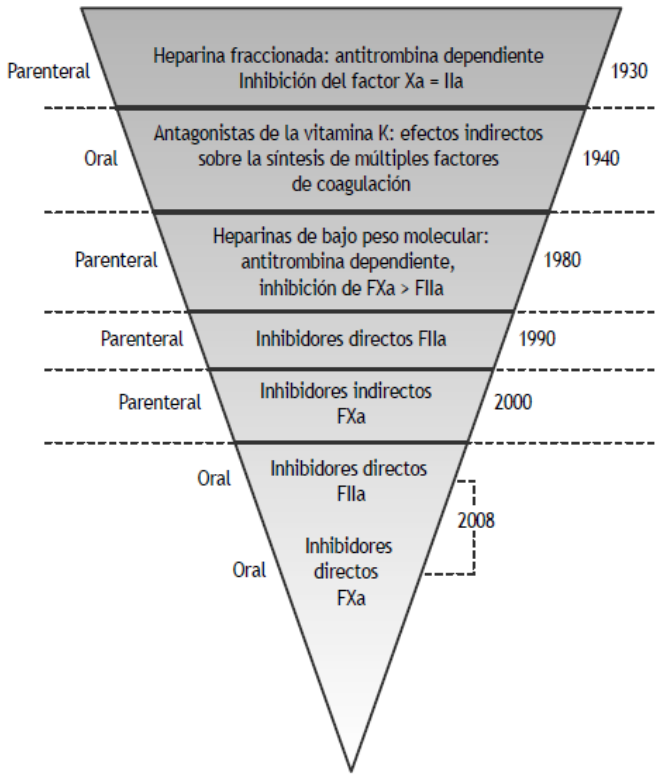


Figura 1 Historia de los anticoagulantes. Modificada de Alban[13].

(Figura N°9)

4.14. ANTICOAGULANTE IDEAL.

La búsqueda del anticoagulante ideal es uno de los campos de investigación más activos en los últimos años en diferentes situaciones clínicas. Se intenta desarrollar fármacos que reúnan las siguientes características: administración oral, eficaces para reducir la ETV y con bajo riesgo de hemorragia, con una cinética predecible, que no requiera vigilancia de la coagulación ni del recuento de plaquetas, ni sea necesario ajustar la dosis, con un amplio margen terapéutico, una baja interacción con fármacos, un coste adecuado y que disponga de antídoto. (5)

4.15. HISTORIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES.

A principios de la década de 1920 se produjo el brote de una enfermedad en el ganado, no reconocida anteriormente, en el norte de Estados Unidos y Canadá. El ganado moría de hemorragias incontrolables por lesiones menores o, a veces, de hemorragias internas sin signos externos de lesión. (31) (30)

En 1921, Frank Schofield, un veterinario canadiense, determinó que el ganado estaba ingiriendo una mezcla mohosa hecha de trébol dulce que funcionaba como un potente anticoagulante. En 1929, un veterinario de Dakota del Norte, el doctor Roderick LM demostró que la enfermedad se debía a una falta de funcionamiento de la protrombina. (31)

La identidad de la sustancia anticoagulante en el trébol dulce mohoso siguió siendo un misterio hasta 1940, cuando Karl Paul Link y su laboratorio de químicos, que trabajaban en la Universidad de Wisconsin, aislaron y caracterizaron el agente hemorrágico. Pasaron 5 años hasta que un colaborador de Link, Harold A. Campbell, lograra recuperar 6 mg del anticoagulante cristalino. Otro colaborador de Link, Mark A. Stahmann, se hizo cargo del proyecto e inició la extracción a gran escala, aislando 1,8 g de anticoagulante recristalizado en unos 4 meses. A través de experimentos de degradación, establecieron que el anticoagulante era 3,3'-metilenobis-(4-hidroxicumarina), que más tarde llamaron dicumarol. Confirmaron sus resultados sintetizando dicumarol y demostrando que era idéntico al agente de origen natural. En los siguientes años, se encontraron numerosas sustancias químicas similares con las mismas propiedades anticoagulantes. La primera de estas sustancias en ser comercializada fue el dicumarol, patentado en 1941. (31)

Link siguió trabajando en el desarrollo de anticoagulantes más potentes basados en la cumarina, para su utilización como venenos contra roedores, obteniendo así la warfarina en 1948. El nombre de warfarina se deriva del acrónimo WARF, de Wisconsin Alumni Research Foundation, más la

terminación «arina», que indica su relación con la cumarina. La warfarina se registró por primera vez para su uso como raticida en los EE UU en 1948, y enseguida se hizo muy popular. Aunque fue desarrollada por Link, la WARF (Fundación de Investigación de los Alumnos de Wisconsin) apoyó financieramente la investigación y se le asignó la patente. (31)

Después de un incidente en 1951, en el que un soldado del ejército americano intentó suicidarse sin éxito con warfarina y, comenzaron los estudios en el uso de la warfarina como anticoagulante terapéutico. Se encontró que era superior al dicumarol, y en 1954 fue aprobado su uso médico en humanos. Uno de los primeros famosos que usaron la warfarina fue el presidente de Estados Unidos, Dwight Eisenhower, al que se le recetó después de un ataque al corazón en 1955. (31)

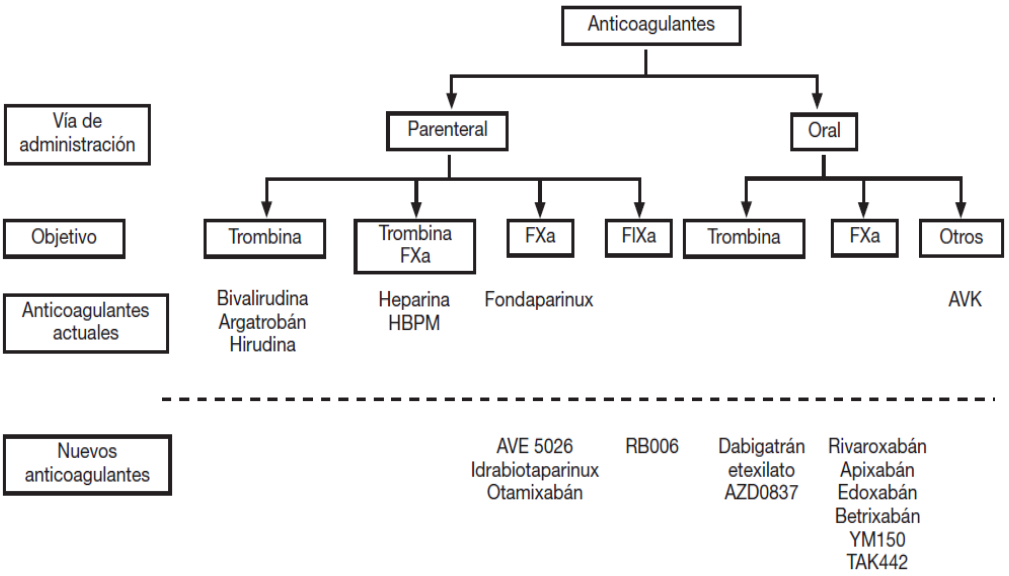
El mecanismo exacto de acción de la warfarina siguió siendo desconocido hasta que, en 1978, se demostró que la warfarina inhibe la enzima epóxido reductasa y, por tanto, interfiere con el metabolismo de la vitamina K. (31)

En el año 2003, se afirma que la warfarina fue la sustancia utilizada por Lavrenty Beria, Nikita Khrushchev, y otros, para envenenar al líder soviético Joseph Stalin. La warfarina es insípida e incolora, y produce síntomas similares a los que provocaron la muerte a Stalin. (31)

4.16. ANTICOAGULANTES ORALES.

Las heparinas y los anticoagulantes orales AVK son hasta hoy los anticoagulantes más utilizados; sin embargo, tienen inconvenientes conocidos: los AVK (warfarina y acenocumarina) tienen un inicio de acción tardío, dosis variable, ventana terapéutica estrecha, necesidad de monitoreo, interacciones dietéticas y farmacológicas importantes, etc., mientras que el principal inconveniente de las heparinas es que no son orales. (32)

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales que rápidamente van ganando indicaciones a medida que se publican estudios clínicos. Revisamos la farmacología y los estudios clínicos más importantes de tres de los nuevos anticoagulantes orales: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán (Figura N°10). (32)



Anticoagulantes actuales y nuevos anticoagulantes con licencia y en estudios avanzados. AVE 5026 es una heparina de ultrabajo peso molecular que inhibe el FXa y mínimo efecto contra la trombina

(Figura N°10)

Con el número creciente de cirugías de artroplastia de cadera y rodilla, la tromboprofilaxis segura y eficaz es esencial para mitigar la morbilidad y la mortalidad asociadas a la ETV (33)

En comparación con los agentes establecidos, los nuevos anticoagulantes orales pueden producir ahorros significativos al reducir los eventos tromboembólicos, costos de monitoreo, mejora de la seguridad, administración reducida. (33)

Ensayos indican que pueden ser administrados en dosis fijas sin la supervisión y que por lo general tienen una eficacia al menos equivalente a la enoxaparina (34)

En la profilaxis tromboembólica ambulatoria inyectable vs oral, sobre la adherencia y satisfacción a ambos tratamientos, Las tasas de abandono (9,49 vs. 4,14%), la satisfacción general (37 vs. 83,38%), El cumplimiento terapéutico, si bien sin diferencias significativas entre ambas pautas (53,49 vs. 59,05%), fue también superior en la cohorte de la tromboprofilaxis oral. (35)

4.17. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES.

Las heparinas y los AVK son inhibidores indirectos de la coagulación con múltiples blancos en la coagulación: las heparinas actúan a través de la antitrombina (un anticoagulante natural) inhibiendo los factores IIa y Xa de la coagulación, mientras que los AVK inhiben la vitamina K oxido reductasa(VKOR) inhibiendo la actividad de los factores II, VII, IX y X. Los nuevos anticoagulantes orales, en cambio, no dependen de ninguna otra molécula para realizar su acción (son inhibidores directos) y tienen como blanco un solo factor de la coagulación (el factor Xa o el IIa), al que pueden inhibir tanto en su forma libre como ya unidos al coagulo o al complejo protrombinasa (los inhibidores del factor Xa) (Figura N°11). (32)

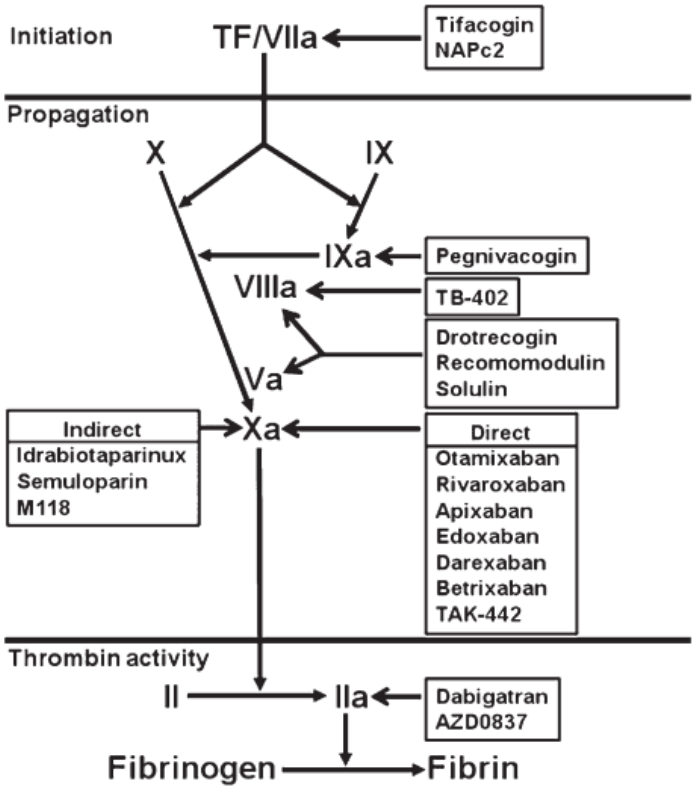


FIGURE 2. Sites of action of new anticoagulants in more advanced stages of development. NAPc2 = nematode anticoagulant peptide c2.

(36)

(Figura N°11)

Las principales características de los tres nuevos anticoagulantes orales se resumen en la siguiente tabla N °1. (32)

Tabla 1 Comparación de las propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes en fibrilación auricular

Propiedad	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Objetivo	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular	628	436	460	548
Biodisponibilidad	6	80	50	50
Frecuencia de administración	1-2 veces día	1 vez al día	2 veces día	1 vez al día
Tiempo a concentración máxima	2	3	3	1-2
Vida media (horas)	12-17	7-11	9-14	9-11
% de unión a proteínas plasmáticas	35	95	87	54
% metabolización por CYP	No	32	15	< 4
P-gp	Sí	Sí	Sí	Sí
% excreción renal	80	33 de forma inalterada	25	35
% excreción extrarrenal	20	34	75	65

Tomada de Weitz et al[24].

(29) Tabla N°1

4.17.1 DABIGATRÁN.

El etexilato de dabigatrán (Pradaxa, de BoehringerIngelheim) es un inhibidor directo de la trombina. (32)

El dabigatrán (denominado inicialmente como BIBR 953) es una pequeña molécula sintética de 471,5 d con grupos funcionales fuertemente básicas que es un dependiente de la concentración, competitiva, altamente selectiva y el inhibidor directo de la trombina reversible con una Ki de 4,5 ± 0,2 M (que es comparable con que de melagatrán). El inhibidor impide el acceso al sitio activo de la trombina mediante la formación de un puente de sal entre su grupo de amidina y Asp 189 y a través de interacciones hidrófobas. Al igual que el melagatrán y argatroban, dabigatrán es un inhibidor de univalente que interactúa con él. (37)

El sitio activo de la trombina sola, mientras que la hirudina, lepirudina, y desirudina también se unen a un sitio de reconocimiento de sustrato (exositio 1). Debido a que la molécula de dabigatrán altamente polar y lipofóbico no se absorbe en el intestino, su disponibilidad oral requiere la síntesis de un absorbible profármaco, dabigatrán etexilato (BIBR 1048; 627.7 d). sobre la absorción, esta esterificado, hexylated, y más profármaco lipófilo se convierte rápidamente en dabigatrán (el mecanismo de escisión del éster es catalizada por enzimas de esterasa de serina, a través de dos productos intermedios BIBR-1087E y BIBR 951 CL).como se esperaría de un inhibidor directo de la trombina, dabigatrán prolonga el tiempo de coagulación de trombina (TCT), PT, TTPa y ecarina tiempo de coagulación (ECT) de plasma de humanos, ratas, conejos, perros, y monos rhesus y también inhibe la generación de trombina en el plasma humano. El ECT ha sido una medida preferida de efecto anticoagulante para r-hirudina y otros inhibidores directos de la trombina; ecarina es una enzima metaloproteasa obtenido del veneno de la

víbora escalada (*Echiscarinatus*) que genera meizotrombina partir de protrombina. (37)

Dabigatrán evita la agregación plaquetaria inducida por trombina, pero no la agregación plaquetaria por el ácido araquidónico, colágeno, o difosfato de adenosina. La administración de dabigatrán etexilato de dabigatrán oral o IV provoca reducciones dependientes de la concentración de la trombosis provocadas en ratas y conejos por estasis venosa, más el factor tisular infusión o estasis venosa, más daño endotelial. Picos de inhibición de trombos dentro de 30 a 60 minutos de una dosis oral, entonces persiste durante 2 a 3 h en ratas y unos 7 h en conejos, y se correlaciona bien con la prolongación del TTPA. En ratas, la dosis intravenosa de dabigatrán obligados a prolongar el tiempo de sangrado de la cola es de 5 a 10 veces mayor que la dosis antitrombótica eficaz máxima de 0,1 mg / kg (37)

4.17.1.1 DABIGATRÁNFARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

Etexilato de dabigatrán está formulada como una cápsula que contiene múltiples pequeñas bolitas, cada uno de los cuales se compone de un núcleo recubierto en ácido tartárico para crear un microambiente ácido que favorece la disolución del fármaco y conserva la absorción intestinal del fármaco, incluso cuando el pH gástrico es elevada (solubilidad es mejor a un pH bajo).La biodisponibilidad sistémica de etexilato de dabigatrán oral se ha medido a 7.2% en voluntarios jóvenes sanos y se estima en 6% a 7% en los sujetos ancianos sanos. (37)

Las concentraciones plasmáticas pico de dabigatrán es dentro de las 2 horas después de la primera dosis de dabigatrán etexilato y luego disminuir en> 70% durante fase de distribución de 4 - a 6-h que es seguido por un mucho más lenta fase de eliminación. Con la administración repetida, la vida media de eliminación terminal es de 12 a 17 h, el pico y las concentraciones valle son proporcionales a la dosis, y se tarda de 2 a 3 días para llegar a los niveles de

estado estacionario. La vida media terminal después de una sola dosis es de alrededor de 9 h en voluntarios sanos. (37)

El resumen de los parámetros farmacocinéticos se derivó de Stangier rápida conversión de etexilato de dabigatrán etexilato que se asegura de que las concentraciones plasmáticas del dabigatrán y dos profármacos intermedios apenas llegan a niveles detectables. Aproximadamente el 35% de etexilato de circulación es-proteína unida, independientemente de la concentración. Después de una dosis de 5 mg de dabigatrán IV en voluntarios sanos, el volumen de distribución se midió a los 69 90 l, que supera el volumen de agua en el cuerpo, y el aclaramiento del plasma fue de 149 ml / min. Alrededor del 15% de dabigatrán disponible se conjuga para formar glucurónidos farmacológicamente activas pero inestables que representan alrededor del 20% de la exposición total del medicamento. (37)

Ochenta y cinco por ciento de la dosis se excreta por la depuración renal, dabigatrán casi todos inalterado. Los datos farmacocinéticos de los estudios de fase 2, junto con modelos de población, predecir el pico promedio en estado estacionario y las concentraciones plasmáticas mínimas de dabigatrán de 99 y 14 ng / ml después de la dosis diaria de 150 mg de dabigatrán etexilato, 183 y 37 ng / ml después de 220 mg / d, (38)y 184, y 90 ng / ml después de 150 mg dos veces. (38)Además de la dosis, la exposición sistémica a dabigatrán se relaciona con la edad y la función renal. Cuando los voluntarios de mayor edad, pero aparentemente sanos entre 65 y 87 años de edad recibieron 150 mg de dabigatrán etexilato oferta, el área de estado estacionario bajo la curva (AUC) fue de 1,7 a 2 veces mayor que la observada en un estudio previo de los hombres más jóvenes de entre 18 y 45 años. (37)

El aumento en la exposición al fármaco se explica por el aclaramiento renal reducida y fue más evidente en las mujeres mayores (en los que la AUC fue de 3% a 19% por encima que en los hombres de edad avanzada). En un estudio con voluntarios de grupos paralelos separados, las AUC ∞ después de 150 mg de dabigatrán etexilato fue de 1,5, 3,2 y 6,3 veces mayor en las personas con

insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina de 51 a 80, 31 a 50, y ≤ 30 ml / min) que en los sujetos control sanos. Los niveles correspondientes de la concentración plasmática máxima (Cmáx) fueron 109, 138, y 205 ng / ml, en comparación con 85 ng / ml cuando la función renal fue normal. La vida media terminal fue doble a 28 h en la insuficiencia renal grave, a partir de 14 h en sujetos de control. (37)

Efectos fuertes de la función renal en concentraciones de fármaco también se demostraron en pacientes que tienen un reemplazo de cadera o de rodilla, en el que un modelo de dosis-efecto predicho una Cmáx de estado estacionario de 100 ng / ml durante la oferta de dosificación con 150 mg si el aclaramiento de creatinina era> 90 ml / min, aumentando a 140, 180, y 240 ng / ml como el aclaramiento de creatinina disminuyó a 60 a 90, 40 a 60 y <40 ml / min. disfunción hepática moderada grave (Child-Pugh clasificación B) parece tener poco efecto sobre la farmacocinética de dabigatrán, ya que las concentraciones plasmáticas máximas se redujeron en un 15% después de 150 mg de dabigatrán etexilato en doce sujetos afectados, en comparación con 12 sujetos con la edad y el sexo con ajuste de control sanos, mientras que el tiempo de Cmax, la vida media de eliminación, AUC, el volumen de distribución, y el alcance de la glucuronidación se mantuvo sin cambios. (37)

Efectos sobre los resultados de las pruebas de coagulación de la sangre fueron similares en los dos grupos de estudio. Los efectos en las pruebas de coagulación de la sangre reflejan estrechamente las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. Prolongación pico coincide con la Cmax, y disminuir los tiempos de coagulación como dabigatrán deja la circulación. A diferencia de la warfarina y otros inhibidores de la vitamina K, que tienen efectos duraderos en el INR, la vida media relativamente corta de dabigatrán significa que el tiempo medio entre la toma y toma de muestras de sangre es un determinante crítico del efecto del fármaco. (37)

Efectos sobre el TTPA, INR, TCT, y ECT fueron estudiados en voluntarios sanos y en pacientes que tienen un reemplazo de cadera o rodilla. En el estudio voluntario y controlado con placebo, en el que los hombres sanos de entre 18 y 45 años recibieron una dosis de 10 a 400 mg de dabigatrán etexilato u ocho dosis por hora de 50 a 400 mg durante 6 días, el fármaco se administra en forma de polvo seco disuelto en diluido ácido tartárico y prolongaciones dependientes de la dosis causados de TTPA, INR, TCT, y ECT. Los resultados de las pruebas de coagulación se correlacionó con la concentración de dabigatrán en plasma, los tiempos máximos de coagulación coincidieron con Cmax y efectos persistieron durante 8 horas o más, a excepción del TTPA y el INR a las dosis más bajas. Las máximas proporciones de tiempo de coagulación después de 200 a 400 mg de dabigatrán etexilato fueron> 55 para el TCT,> 5 para la ECT, 1,5 a 1,9 para el INR, y 1,8 a 2,1 para el TTPA. El TCT, ECT, y el INR aumentaron en proporción lineal con los niveles de dabigatrán en plasma, pero la curva de concentración-respuesta TTPa fue curvilínea y aplanado por encima de las concentraciones de 200 ng / mL. (37)

Niveles de dabigatrán en plasma también correlacionan estrechamente con efectos en el TEC y TTPa en el juicio BISTRO, un estudio de seguridad de dabigatrán etexilato en pacientes que tienen una cadera o artroplastia de rodilla, en el que la escalada de dosis de dabigatrán etexilato se les dio durante 6 días en forma de tableta después de la cirugía. Las dosis fueron 12,5 mg llegando a 300 mg bid o 150 mg a 300 mg una vez al día. Dabigatrán etexilato Oferta levantó el pico ratios de TTPa y ECT 1,08-1,91 y 0,96-5,17 como la dosis se incrementó de 12,5 mg a 300 mg, mientras que los niveles medios mínimas de relación TTPa subieron 1,0 a 1,65.relaciones de concentración-efecto fueron lineal para la ECT, pero no lineal para el TTPA, con mejor sensibilidad y precisión para la ECT. A dosis-efecto no lineal en el TTPa fue también encontrado en pacientes con FA de tomar dosis de oferta de hasta 300 mg. Diferentes reactivos aPTT parecen tener sensibilidades similares a dabigatrán, al igual que el tiempo de coagulación activado. (38)El impacto probable de la función renal reducida de los resultados de las pruebas de

coagulación de la sangre en los pacientes que recibieron 150 mg dos veces al dabigatrán etexilato se estimó mediante modelos de población de los datos del estudio BISTRO I. Este predijo un TTPa máximo de 47,4 s con función renal normal, aumentando a 54,2, 61,9, y 78,3 s en pacientes con reducciones leves, moderadas o graves en el aclaramiento de creatinina (las predicciones correspondientes para obtener la máxima ECT fueron 55.2, 77.4, 108 y . 183 s). El modelado es consistente con los resultados cuando los voluntarios sanos con un aclaramiento de creatinina <30 mL / min recibieron una dosis de 150 mg de dabigatrán etexilato: máximo TTPA, ECT, INR y TCT ratios fueron 3,45, 3,26, 4,14 y 12,5, en comparación con 1,85, 1,89, 1,4, 6,87 y en sujetos control sanos. (37)

Esto enfatiza la necesidad de evitar el dabigatrán etexilato en pacientes con insuficiencia renal grave y la importancia de la función renal cuando se considera la elección del régimen de dosificación. Sigue siendo posible que dabigatrán puede activar las plaquetas en pacientes con FA, como la excreción urinaria de 11-B2 deshidrotromboxano (un producto final del metabolismo de tromboxano A2) se incrementó en aproximadamente un 20% durante 12 semanas de tratamiento en un ensayo de búsqueda de dosis, y que efecto fue suprimido por la aspirina. (37)

4.17.1.2 INTERACCIONES

4.17.1.2.1 FACTORES QUE INTERFIEREN EN LA ABSORCIÓN:

La absorción de dabigatrán etexilato se ve influenciada por el pH gástrico como afectadas por los inhibidores de la bomba de protones, los alimentos, el estado postoperatorio, y también por los fármacos que inhiben o inducen la actividad del eflujo celular transportador de la P-glicoproteína (P-gp). El dabigatrán etexilato tiene una baja solubilidad en agua que se reduce aún más por el aumento de pH, como se observa en los pacientes que tomaban el inhibidor de la bomba de protones gástrica pantoprazol. Pretratamiento dos veces al día

con 40 mg de pantoprazol durante 48 h en un estudio cruzado reduce los niveles de las medias geométricas de Cmax y AUC después de dabigatrán etexilato 150 mg en un 40% y un 32% en voluntarios sanos de sexo masculino de entre 18 y 55 años. Biodisponibilidad (steady- Estado AUC) también se redujo en un 20% y un 40% en un estudio de grupos paralelos en el que los voluntarios de mayor edad, de edad ≥ 65 años, tomaron 40 mg de pantoprazol con 150 mg dos veces al dabigatrán etexilato durante 6 días;pantoprazol elevó el pH gástrico 2,2-5,9, y el pH se correlacionó con las AUC. No se cree que los correspondientes cambios pequeños en la Cmax, ECT y el TTPa tener importancia clínica. (37)

Tomando 150 mg de dabigatrán etexilato tras un alto contenido de grasa, el desayuno alto en calorías prolonga el tiempo necesario para alcanzar la Cmax de 2 a 4 horas en el estudio cruzado se describió anteriormente, aunque la Cmax y la exposición total de medicamentos se mantuvieron sin cambios. Absorción de dosis tomadas 4 a 8 h después de un reemplazo de cadera se redujo la velocidad y reduce, en comparación con 2 a 10 días posteriores, de tal manera que el tiempo para alcanzar la concentración pico en plasma se retrasó a 6 h, y tanto la Cmax y el AUC se disminuyen considerablemente ; los cambios se atribuyeron a los efectos tempranos de la cirugía sobre la motilidad gastrointestinal y la acidez gástrica. (37)

4.17.1.2.2. OTRAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

Interacciones importantes entre fármacos con mayor frecuencia son el resultado de cambios en el metabolismo de los fármacos que se deben a la inducción o inhibición de la CYP3A4 y otras enzimas del complejo citocromo P450 microsomal o de cambios en la biodisponibilidad del fármaco mediada por la adenosina difosfato transportador de eflujo celular dependiente de P-glicoproteína (P-gp). Las posibles interacciones medicamentosas con dabigatrán etexilato se han explorado en los estudios en los que los voluntarios recibieron dabigatrán etexilato junto con medicamentos que se sabe que

provocan este tipo de mecanismos. Muchos medicamentos pueden interactuar a través de más de una vía. (37)

Debido a que las enzimas del citocromo P450 no tienen casi ningún papel en el metabolismo de dabigatrán y no son afectadas por el dabigatrán in vitro, esto se convierte en un mecanismo poco probable para las interacciones fármaco-fármaco, voluntarios y los estudios confirman la falta de una interacción clínicamente importante con atorvastatina (un sustrato para y sustrato del CYP3A4 / inhibidor de la P-gp) y diclofenaco (sustrato de 2C9 y uridinaglucuroniltransferasa 2B7, y también es un sustrato y débil inhibidor de UGT1A). Al 22 voluntarios mayores de 43 ± 15 años tomaron 80 mg de atorvastatina junto con 150 oferta dabigatrán mg durante 4 días en un estudio cruzado de etiqueta abierta, el estado de equilibrio AUC de dabigatrán se redujo en un 18%, mientras que la Cmax y el AUC de atorvastatina aumentó en un 15% y un 23%. Cmax y el AUC de dabigatrán se mantuvo sin cambios en un estudio similar de 24 voluntarios de entre 18 y 55 años que tomaron una dosis de 50 mg de diclofenaco después de 4 días de la oferta de dosificación de 150 mg de dabigatrán etexilato, mientras que la Cmáx de diclofenac y su principal metabolito disminuyeron un 11% a un 17%. Se cree que los cambios a ser pequeñas y sin importancia clínica. (37)

En estudios in vitro se encontró que el dabigatrán etexilato (pero no etexilato) es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp, MDR1) con una afinidad media cuando se probó mediante el Caco-2 células línea 1, lo que lo convierte en un blanco potencial para el P- interacciones con otros medicamentos relacionados pj-. La biodisponibilidad de P-gp sustratos como dabigatran puede elevarse o reducirse a través de la inhibición o inducción de la P-gp: los inhibidores de P-gp incluyen amiodarona, verapamilo, ketoconazol, quinidina, claritromicina, mientras que P- inductores pj incluyen rifampicina y la hierba de San Juan (Hypericumperforatum). (37)

En estudios de interacción de la amiodarona, una primera dosis de 600 mg aumentó el AUC y la Cmax de dabigatrán en un 50% y el 60%, una interacción

que puede persistir durante varias semanas después de suspender la amiodarona debido a la larga vida media de este fármaco. Los efectos del verapamilo dependen de su horario de dosificación y formulación del fármaco. La primera dosis de una formulación de liberación inmediata, cuando se administra 1 hora antes de dabigatrán etexilato 150 mg, aumentó la Cmax y el AUC de dabigatrán en cerca de 180% y 150%, pero estas elevaciones se redujeron a aproximadamente 60% y 50% después de la dosificación repetida y a aproximadamente 90% y 70% cuando se toma una formulación de liberación prolongada. La interacción se convirtió en insignificante (aumentos de 10% en la Cmáx y 20% para AUC) si verapamilo fue tomada> 2 h después de dabigatrán etexilato de dabigatrán cuando la absorción es prácticamente completa. La coadministración dos veces al día de 500 mg de claritromicina aumentó el AUC y Cmax de dabigatrán en alrededor de 19% y 15%, respectivamente. (37)

El fuerte inhibidores de la glicoproteína-P quinidina y ketoconazol están contraindicados cuando se toma el dabigatrán etexilato, ya que aumentan notablemente la exposición a dabigatrán.La información del producto aprobado aconseja precaución al considerar la coadministración de inductores potentes de P-gp como la rifampicina o la hierba de San Juan, lo que aumentará reduce la Cmax y el AUC. (37)

La digoxina sustrato de P-gp se utiliza para sondear la P-gp mediada por las interacciones farmacológicas. Después de 4 días de la dosificación con digoxina una vez al día, más una oferta de 150 mg de dabigatrán etexilato, hubo poco efecto sobre la farmacocinética de la droga en un estudio cruzado de tres vías de 23 voluntarios sanos de 18 a 65 años. (37)

Interacción con otros medicamentos que pueden cambiar la Cmax y el AUC de dabigatrán no se han correlacionado con los resultados clínicos. Muy grandes aumentos de la Cmáx y el AUC, como los de la quinidina y ketoconazol sistémico, son propensos a aumentar el riesgo de sangrado. Aumentos moderados, como los provocados por la amiodarona o verapamilo, pueden

llegar a ser importante si se combina con la vejez o el aclaramiento renal reducida. La preocupación por inductores potentes de P-gp como la rifampicina es su potencial para disminuir la exposición al fármaco y por lo tanto reducir la eficacia. (37)

4.17.1.2.3. DABIGATRÁN ETEXILATO Y ANTIPLAQUETARIOS:

El riesgo de sangrado adicional cuando se toman inhibidores de la función plaquetaria, como la aspirina y clopidogrel durante la terapia anticoagulante se agrava por la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos por el aumento de la probabilidad de úlcera péptica, debido a la interferencia con la citoprotección mediada por la prostaglandina de la mucosa gastrointestinal. Estos mecanismos son independientes de cualquier interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco (ninguno se demostró entre el dabigatrán etexilato y el diclofenaco). La aspirina aumenta la tasa de sangrado cuando se añade a ximelagatrán en pacientes con FA y para la warfarina en pacientes con fibrilación auricular, una válvula cardiaca protésica, enfermedad de la arteria coronaria, o enfermedad vascular periférica. (37)

Los efectos agregados sobre el sangrado cuando la aspirina se combina con dabigatrán etexilato se exploraron en la prevención de eventos trombóticos y embólicos en pacientes con fibrilación auricular persistente (PETRO) juicio, una fase 2, de grupos paralelos,, dosis que van estudio de seguridad aleatorio en 502 los pacientes con FA no valvular que también tenían enfermedad arterial coronaria y / o uno o más factores de riesgo de la embolia sistémica. Los pacientes recibieron 12 semanas de tratamiento con warfarina abierto solo (INR objetivo 2-3) o con el ciego de 50 mg, 150 mg o 300 mg de dabigatrán etexilato oferta más aspirina diaria (81 mg o 325 mg) o un placebo, el uso de un diseño factorial 3 × 3 para asignar los tratamientos de estudio para los grupos de pacientes de tamaño desigual. La aspirina aumenta las probabilidades de sangrado nonmajor mayor o clínicamente significativa en los pacientes que recibieron una dosis de dabigatrán supraterapéutica de 300 mg dos veces, en los que la tasa de sangrado fue de 20% con una dosis de aspirina de 325 mg /

d (seis de 30), el 14,7% si la dosis fue de 81 mg / día (cinco de 34), y 5,7% (seis de 105) en los pacientes que recibieron el placebo, la aspirina. Las tendencias alcanzaron significación estadística cuando se combinaron los dos grupos de aspirina. El riesgo de hemorragia no fue al parecer provoca cuando se añadió la aspirina y 50 mg o dosis de 150 mg de dabigatrán, pero el tamaño de la muestra era demasiado pequeño para excluir los efectos clínicamente importantes. (37)

Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (≤ 100 mg / d) fueron permitidos en la evaluación aleatoria del tratamiento anticoagulante a largo plazo (RE-LY) (FA no valvular) y dabigatrán en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (RE-MEDY) (ETV) Fase 3 estudios de dabigatrán etexilato, que compararon dosis de oferta de 110 mg y / o 150 mg con la warfarina, pero los análisis de subgrupos de riesgo de hemorragia no está disponible todavía. Información sobre el producto no recomienda la combinación de dabigatrán etexilato con clopidogrel y otras tienopiridinas, dado solo o como terapia antiplaquetaria dual con aspirina. (37)

4.17.1.2 EFECTOS ANTITROMBÓTICOS:

La eficacia y seguridad de la profilaxis anticoagulante de TEV depende, en cualquier población de pacientes recogidos en la dosis, el momento, la duración y la elección de la terapia con medicamentos (es decir, en el régimen de tratamiento, así como el agente terapéutico). Los ensayos de prevención del TEV de dabigatrán etexilato han evaluado dos regímenes de dosis de dabigatrán una vez al día en pacientes con artroplastia de cadera o de rodilla: 150 mg / día o 220 mg / día, comenzando poco después de la cirugía con una dosis media de 75 mg o 110 mg . Además, estos dos regímenes de dabigatrán se compararon con uno de los dos regímenes de profilaxis con enoxaparina estándar: 40 mg / día a partir de la noche antes de la cirugía, o 30 mg dos veces a partir de 12 a 24 h después de la cirugía (en todo el mundo, estos son los de bajo peso molecular- profilaxis con heparina de peso regímenes más

ampliamente utilizados para la cirugía de la articulación; ambos son aceptados como práctica clínica habitual). Dos de los ensayos compararon estos dos regímenes de dabigatrán con el calendario de 40 mg / d de la enoxaparina en la cadera o artroplastia de rodilla, una comparación tanto de los regímenes de dabigatrán con 30 mg de enoxaparina oferta después de la artroplastia de rodilla, solamente y uno comparó la 220 mg / d de dabigatrán etexilato con enoxaparina régimen de 40 mg / d en la artroplastia de cadera. (37) (39)

En todos los estudios de profilaxis, la principal medida de la eficacia del tratamiento fue la tasa de "TEV" (una combinación de subclínica trombosis venosa profunda de la pierna detectado con la rutina venografía ascendente bilateral realizado al final del tratamiento, confirmó la TVP sintomática o embolia pulmonar (EP) , y la muerte por cualquier causa), un resultado que podría ser evaluado en 73% a 78% de los pacientes. Todos registrado la presencia de hemorragia mayor, sangrado no mayor clínicamente relevante, y cualquier sangrado adjudicado. (37)

Los dos regímenes de profilaxis de dabigatrán fueron "no inferior" a la enoxaparina 40 mg / d en la artroplastia de cadera y artroplastia de rodilla (es decir, estadísticamente no menos efectiva), pero cada uno era menos eficaz después de la artroplastia de rodilla de 30 mg dos veces al enoxaparina.La primera dosis de dabigatrán etexilato se da de 1 a 4 horas después de la cirugía en las comparaciones con 40 mg / d enoxaparina, pero retrasó hasta 12 a 24 h después de la operación en la comparación con enoxaparina oferta. Es probable que el régimen de enoxaparina oferta era superior, en parte debido a la dosis diaria más alta (60 mg), pero retrasar el inicio de dabigatrán etexilato después de la cirugía también puede haber contribuido a un resultado inferior. En una comparación posterior, 220 mg / d dabigatrán fue de nuevo "no inferior" a 40 mg / d enoxaparina en la prevención de "TEV total de" después de la artroplastia de cadera, pero apareció también a ser más eficaz en la prevención "TEV importante" (un compuesto de TVP proximal, PE no mortal y muerte relacionada con TEV). (37) (39)

Ahora es una práctica estándar para iniciar el tratamiento anticoagulante después de TEV con una heparina (peso molecular no fraccionada o de bajo), junto con un AVK, se superponen los dos fármacos durante al menos 5 días, y detener la heparina solamente después de que el INR es superior a 2,0 durante> 2 días consecutivos. (37)

Dabigatrán etexilato no fue inferior a la warfarina en un estudio doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, fase III de comparación en pacientes con trombosis venosa profunda de la pierna o PE (el ensayo RE-COVER) en el que el tratamiento del estudio se inició con al menos 5 días de un aprobado anticoagulante (heparina de bajo peso molecular predominantemente no fraccionada o) más placebo warfarina o warfarina diariamente. Este diseño de estudio es diferente a la de otras evaluaciones de los nuevos anticoagulantes orales para el TEV, en el que se da por sí solo del nuevo anticoagulante oral (en curso) la iniciación de la terapia. La medida principal de eficacia fue la incidencia de recurrencia no mortal sintomáticos y confirmado, o muerte relacionada con TEV. La asignación al azar en RE-CUBIERTA fue substratified para una presentación clínica con EP sintomática (31% del total) y el análisis de subgrupos sugiere esta presentación tuvo poco o ningún efecto sobre la eficacia relativa de dabigatrán. El enmascaramiento se conservó mediante el uso de máquinas POC codificados para generar un INR real o simulada. Una vez que esto excede 2.0 por 2 días consecutivos, recibieron dabigatrán etexilato 150 mg o su oferta placebo (es decir, continuaron warfarina o comenzaron dabigatran). (37).Por lo tanto, todos los pacientes recibieron al menos 5 días de tratamiento inicial con una heparina. No obstante, la duración total media del tratamiento parenteral antes de comenzar dabigatran fue de 9 días en ambos grupos del estudio RE-COVER, lo que parece más larga que la práctica clínica habitual. INR estaba dentro de su rango objetivo de 2,0 a 3,0 para el 60% del tiempo de estudio en los pacientes tratados con warfarina. (37)

AVK son altamente efectivos en la prevención del accidente cerebrovascular embólico de AF, logrando reducciones del riesgo de casi el 70% en comparación con el placebo y aproximadamente un 50% en comparación con

la aspirina; su complicación más temida es la hemorragia intracraneal, con un riesgo añadido de aproximadamente 0,2% anual durante el continuo tratamiento con warfarina. (37)

Regímenes de dosis de dabigatrán de 110 mg y 150 mg dos veces fueron comparados a doble ciego con warfarina de etiqueta abierta (INR, 2,0-3,0) en el ensayo RE-LY, donde los pacientes con FA no valvular recibieron tratamiento del estudio de al menos 1 año y medio de 2 años, y el resultado primario del estudio fue el accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica. En promedio, el INR en pacientes que toman warfarina fue dentro de su rango objetivo de 2,0 a 3,0 para el 64% del tiempo de estudio. Tanto la eficacia y el riesgo de hemorragia de dabigatrán etexilato dependían de la dosis. Las tasas anuales de ictus isquémico o embolia eran 1,69% con warfarina, un 1,53% con 110 mg dos veces al dabigatrán (no inferior), y 1.11% con 150 mg de dabigatrán (P<0,001 respecto a la warfarina, P = 0,005 en relación con 110 mg de dabigatrán) . La incidencia anual de hemorragias graves fue similar, con 150 mg de dabigatrán y warfarina, pero significativamente menor con 110 mg de dabigatrán (ver sección 2.6 "cuestiones prácticas relacionadas con la iniciación y mantenimiento"). Un resultado sorprendente fue la reducción en la frecuencia de accidente cerebrovascular hemorrágico con dabigatrán en comparación con warfarina (P<0,001), independientemente de la dosis de dabigatrán. (37)

4.17.1.3 MONITOREO DE INTENSIDAD ANTICOAGULANTE

En vivo los efectos sobre las pruebas de laboratorio después de tomar el dabigatrán etexilato se resumieron en la sección 2.2 las pruebas de coagulación utilizados simples tienen limitaciones para medir el efecto de dabigatrán "Farmacocinética y farmacodinamia.": El PT y TTPa son relativamente insensibles, la relación entre aPTT y la concentración de dabigatrán es no lineal , y la forma usual de TCT es hipersensible. Más prometedores es el TEC, que tiene una relación dosis-respuesta lineal en todo

el intervalo de concentraciones esperadas durante la profilaxis o terapia; Sin embargo, esta prueba no es fácil de conseguir. (37) (38)

No hay evidencia pertinente a los posibles beneficios clínicos de las pruebas de laboratorio, ya que los estudios de fase 3 evaluados dosis fijas y sus informes no han examinado los resultados clínicos en relación con los niveles del fármaco o los resultados de las pruebas de coagulación. La intención ha sido la de recomendar las dosis estándar para la mayoría de los pacientes; aunque los primeros principios sugieren que ajustar la dosis de laboratorio con ayuda de esta droga, principalmente vía renal podría agregar valor clínico en poblaciones seleccionadas, al igual que en los sujetos de edad avanzada con la función renal reducida, (40) parece poco probable que el monitoreo de rutina produciría ningún beneficio clínico amplio. (41) Tal vez el más probable papel de las pruebas de laboratorio puede estar en pacientes tratados que sangran o se desarrollan trombosis, necesitan un procedimiento invasivo aguda, o pudo haber tomado una sobredosis. En el contexto de la hemorragia grave, o si se requiere cirugía urgente o de emergencia, un TCT normales descarta la presencia de dabigatrán. Pruebas TCT están disponibles rutinariamente en muchos laboratorios. (37)

4.17.1.4. IFORMACIONES PRÁCTICAS RELACIONADAS CON LA INICIACIÓN Y MANTENIMIENTO.

A diferencia de otros nuevos anticoagulantes orales, el dabigatrán etexilato ofrece una opción entre regímenes de dosis más altas y más bajas, ya que los horarios evaluados en la fase III de los estudios clínicos hasta la fecha eran 150 mg y 220 mg una vez al día cuando se utiliza para prevenir el TEV postoperatorio, 150 mg dos veces para el tratamiento de TEV, y 110 mg y 150 mg bid en pacientes con FA. (37)

La dosis fue importante durante el tratamiento a largo plazo de los pacientes con AF, de los que 150 mg dos veces fue superior a la warfarina y 110 mg bid no fue inferior, mientras que las tasas de hemorragias mayores fueron similares

con 150 mg de dabigatrán y warfarina, pero significativamente menor con 110 mg de dabigatrán. Sin embargo, sólo la dosis de 150 mg fue aprobado en los Estados Unidos, mientras que en Canadá se aprueban ambas dosis. Por el contrario, hubo menos aparente efecto del nivel de dosificación profiláctica sobre la eficacia o la probabilidad de sangrado quirúrgico después de una artroplastia mayor, en comparación con 40 mg / d enoxaparina. (37)

Los análisis de subgrupos de los grandes estudios clínicos han aportado muy poca evidencia a la fecha de efectos de importancia clínica de la edad, el sexo o la función renal sobre la eficacia o la seguridad dentro de cualquier nivel de dosificación. Sin esa información, la elección entre regímenes de dosis disponibles debe apoyarse en decisiones individuales sobre el equilibrio preferido entre la eficacia y el riesgo de sangrado y en extrapolaciones acerca de que el riesgo de farmacocinética de este medicamento predominantemente vía renal. Por ejemplo, una dosis más baja puede ser preferido para pacientes de edad avanzada con una leve a moderada disminución de la función renal. Además, la elección se verá influida por las interacciones conocidas con otros medicamentos. (37)

En este momento, la única información sobre los productos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y otros reguladores es para la dosificación profiláctica con dabigatrán etexilato. Basándose en los resultados de estudios clínicos y pruebas de farmacocinética, EMA recomienda una dosis diaria estándar de 220 mg, 150 mg redujo a si los pacientes> 75 años, tienen un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml / min, o si necesita tratamiento con verapamilo o amiodarona . Asegurar el cumplimiento de la administración continuada será una preocupación para el dabigatrán etexilato, como lo es con cualquier terapia crónica que no requiere la medición repetida del efecto del fármaco. (37)

4.17.1.3 REACCIONES ADVERSAS

4.17.1.3 .1. EVENTOS DE SANGRADO:

El peligro potencial importante de dabigatrán etexilato está sangrando. Después de un reemplazo de cadera o de rodilla programada, los riesgos de sangrado mayor fueron pequeños durante la profilaxis de TEV con dabigatrán etexilato y similar a aquellos con enoxaparina profiláctica. Las tasas fueron del 0,6% al 1,3% en los pacientes que recibieron 150 mg / día y 0,6% a 2,0% cuando la dosis fue de 220 mg / d. Estos comparados con el 1,3% y el 1,6% con 40 mg / d de enoxaparina y del 1,4% con 30 mg de enoxaparina oferta dada. Alrededor del 90% de los casos de hemorragia se relaciona con la herida quirúrgica. (37)

El riesgo de hemorragia durante los 6 meses de tratamiento después de TEV fue menor con 150 mg dos veces al dabigatrán que con warfarina (INR, 2,0-3,0). La tasa de 6 meses de "sangrado" se redujo de 21,9% con warfarina a un 16,1% (riesgo relativo: 0,71, IC 95%, 0,59-0,85), y la de la hemorragia "mayor o clínicamente relevante, pero no importante" era disminuyó de 8,8% a 5,6% (riesgo relativo, 0,63; IC del 95%, 0,47-0,84; P = 0,002). Las hemorragias graves fue poco frecuente (1,9% con warfarina y el 1,6% con dabigatrán). (37)

Como se indicó anteriormente, el riesgo de sangrado fue dependiente de la dosis en el estudio RE-LY de los pacientes con AF: la incidencia anual de hemorragia grave fue de 3,4% en los pacientes que toman warfarina, un 3,1% con 150 mg dos veces al dabigatrán (riesgo relativo, 0,93; P = 0,31), y el 2,7% si la dosis fue de 110 mg (riesgo relativo: 0,80, IC 95%, 0,69-0,93; P = 0,003); el P valor de la diferencia entre los grupos de dosificación de dabigatrán casi alcanzó el nivel convencional para la significación estadística (P = 0,052). Ambos regímenes de dabigatrán redujeron la probabilidad de hemorragia intracraneal en más de la mitad en comparación con la warfarina (incidencia anual fue de 0.74% con warfarina, un 0,30% con 150 mg de dabigatrán [P<0,001] y 0,23% con 110 mg de dabigatrán [P <. 001]), mientras que las

tasas anuales de hemorragia mayor extracraneal fueron poco diferente entre los grupos de estudio. (37)

El dabigatrán etexilato provoca un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de hemorragia mayor GI. Este era un efecto estadísticamente significativo en el estudio RE-LY; tasas anuales fueron de 1,02% con warfarina, un 1,51% con 150 mg de dabigatrán (P<0,001 en comparación con la warfarina), y 1.12% con 110 mg de dabigatrán. Un exceso de riesgo también se informó en el ensayo RE-CUBIERTA, en el que más pacientes tratados con dabigatrán etexilato 150 mg oferta había sangrado gastrointestinal (53 vs 35 eventos con la warfarina). (37)

4.17.1.3 .2.Eventos adversos no hemorrágicos:

La dispepsia es un efecto adverso reportado consistentemente de dabigatrán etexilato. En el estudio RE-LY, en el que la warfarina era abierto, el 11,8% y el 11,3% de los pacientes que recibieron 110 mg o 150 mg de dabigatrán se quejaron de la dispepsia en comparación con el 5,8% de los pacientes que toman warfarina. 381 pacientes Menos informaron dispepsia en la totalidad doble ciego ensayo RE-CUBIERTA: 2,9% con 150 mg dos veces al dabigatran, y el 0,6% con warfarina (P . <0,001) (37)

Es esencial para excluir la toxicidad hepática cuando se evalúan los nuevos anticoagulantes orales, especialmente debido a que el primer inhibidor directo de la trombina disponible por vía oral (ximelagatrán) causó toxicidad hepática inaceptable que sigue siendo inexplicable. Cerca de 0.5% de los pacientes tratados con ximelagatrán durante> 35 días desarrollaron evidencia de laboratorio de lesión hepática grave:. Una elevación mayor que tres veces el nivel de alanina transaminasa sérica además de un mayor del doble aumento de la concentración de bilirrubina, en comparación con los límites normales superiores. (42)

En un estudio de prevención de TEV de 35 días, la lesión hepática severa con inicio después del final de la exposición al fármaco no se predijo mediante el control periódico de las enzimas hepáticas durante el tratamiento. Se ha estimado que el ximelagatrán podría haber causado o contribuido al daño hepático mortal en aproximadamente el 1 en 2000 pacientes.Ningún estudio dabigatrán hasta la fecha ha registrado un aumento desproporcionado de los niveles de enzimas hepáticas o enfermedad hepática clínicamente significativa como efecto adverso. (37)

En algunos estudios ximelagatrán, el tratamiento a corto o largo plazo también se asoció con una tendencia o un exceso estadísticamente significativo de los eventos adversos relacionados con la enfermedad de la arteria coronaria. Este expresaron su preocupación de que otros nuevos anticoagulantes orales pueden aumentar el riesgo de eventos cardíacos agudos. Eventos coronarios Adjudicados (angina inestable, infarto de miocardio, muerte cardiaca) fueron poco frecuentes y se distribuye en partes iguales entre los grupos de estudio en los estudios de cirugía ortopédica de dabigatrán etexilato y en el ensayo RE-CUBIERTA, pero el ensayo RE-LY reportaron un exceso de infarto de miocardio entre los los pacientes tratados con dabigatrán. Los riesgos relativos, en comparación con la warfarina, fueron de 1,35 (P = 0,07) con 110 mg y 1,38 (P = 0,048) con 150 mg de dabigatrán (los riesgos absolutos correspondientes fueron 0,53%, 0,72% y 0,74% anual). No hay explicaciones exprés (aunque la evidencia indirecta de la activación plaquetaria por el dabigatrán se informó del estudio PETRO). (37)

4.17.1.4. REVERSIÓN DEL EFECTO DEL FÁRMACO

Existe una experiencia clínica suficiente para guiar con firmeza la gestión de hemorragia mayor, sospecha de sobredosis, la cirugía de urgencia, o procedimientos de diagnóstico o terapéuticos invasivos urgentes en pacientes que están tomando este nuevo fármaco. Modelos farmacocinéticos, sin embargo, indican el tiempo que le toma a los efectos de la droga se disipen

después de dejar de etexilato de dabigatrán antes de una intervención electiva, a pesar de las conclusiones sobre el tiempo necesario antes de un retorno a la hemostasis normal siguen siendo provisionales a la espera de información bien documentada sobre los resultados clínicos. (37)

La vida media de dabigatrán sugiere que los niveles de fármacos y efectos de drogas deberían disminuir en un 50% al de 12 a 18 h después de la dosis más reciente, y los niveles valle en el 25% de su estado de equilibrio anterior por 24 h después de suspender el dabigatrán etexilato, siempre y cuando la depuración de creatinina excede 50 ml / min. El nivel en el que es seguro para llevar a cabo la cirugía o un procedimiento invasivo es desconocido. Disfunción renal moderadamente grave (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml / min) se extiende la vida media de aproximadamente 18 horas, en cuyo caso, o si el riesgo de sangrado quirúrgico es sumamente alta (como sucede con la cirugía intracraneal), puede ser mejor retrasar los procedimientos electivos hasta 2 a 4 días después de suspender el medicamento. La medición de la TCT o TTPa debe ayudar a estimar el nivel residual de dabigatrán. (37) (38)

Además de detener de inmediato la administración de fármacos, el tratamiento clínico de hemorragia mayor requeriría temprana de volumen y la sustitución de RBC, la evaluación urgente de la causa, así como las medidas locales que pueden ser necesarios hasta que el sangrado se detiene (presión, cauterización, suturas u otras intervenciones) . Se cree que el mantenimiento de una diuresis adecuada podría ayudar a proteger a la excreción renal de dabigatrán. Aunque la información del producto para el dabigatrán etexilato se menciona el uso de plasma fresco congelado para ayudar a controlar el sangrado, esto parece poco probable que influir en los efectos de drogas. Así plasma sólo debe administrarse en el marco de una coagulopatíadilucional documentado. (37)

Dabigatrán no tiene antídoto, y el manejo de la hemorragia que amenaza la vida sigue siendo empírica. La evidencia indirecta de los modelos animales y en estudios in vitro sugiere que el factor VIIa recombinante o un concentrado

de complejo de protrombina pueden pasar por alto los efectos anticoagulantes de concentraciones altas de dabigatrán. (38) también puede ser pertinente que la hemodiálisis elimina 62% de circulante dabigatrán dentro de 2 h y 68% en el plazo 4 h en un estudio de etiqueta abierta de 12 sujetos con insuficiencia renal terminal que recibieron 50 mg de dabigatrán etexilato. (38) , in vitro experimentos de mezcla sugieren que la administración temprana de carbón activado puede reducir la absorción de dabigatrán etexilato. (37)

4.17.2 RIVAROXABÁN.

Es un inhibidor directo y reversible del factor Xa (Xarelto R, de Bayer, en tabletas de 10 mg y de 15 y 20 mg) con una gran biodisponibilidad oral (~ 90%). Su efecto inicia entre 30 y 180 min y su vida media es de 3 a 9 h. Se une a proteínas en un 95% y no es hemodializable. (32)

Rivaroxabán es un dirigido por el sitio activo, inhibidor del factor Xa reversible selectivo y competitivo con la selectividad para el factor Xa que se> 10.000 veces la de otras serina proteasas similares a la tripsina. Rivaroxabán actúa a través de la interacción electrostática con Asp189 en el bolsillo S1 del factor Xa. Esta interacción involucra el sustituyente de cloro de la fracción clorotiofeno, que interactúa con el anillo aromático de Tyr228 en la parte inferior de la bolsa S1. Debido a rivaroxabán es una pequeña molécula no básica, (el peso molecular es 436 g / mol) no puede inhibir único factor Xa libre, sino también el factor de protrombinasa complejo y coágulos asociados Xa Esta gama de actividades es exclusiva de los inhibidores de las pequeñas y directas ya que el factor Xa incorporado en el complejo de protrombinasa está protegido de la inhibición por antitrombina y anticoagulantes antitrombina dependiente. (37)

Rivaroxabán es mínimamente soluble en disolventes orgánicos y casi insolubles en agua. La unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, oscila entre el 92% y el 95%. Rivaroxabán se metaboliza a través de

la oxidación y las vías hidrolíticas que implican diferentes clases de enzimas. En los seres humanos, CYP3A4 y CYP2J2 son las dos enzimas responsables de su metabolismo oxidativo y contribuyen en un grado similar. Alrededor del 66% de rivaroxabán se excreta por vía renal (36% sin cambios), y el 28% se excreta en las heces (7% sin cambios). (37)

La inhibición de la actividad del factor Xa por rivaroxabán es altamente dependiente de la concentración de la droga. El rivaroxabán induce la prolongación del PT, aPTT, tiempo de coagulación y la heparina, entre otras pruebas. Por otro lado, rivaroxabán no afecta el tiempo de hemorragia o la agregación plaquetaria. Los modelos animales demostraron la reducción dependiente de la dosis de la formación de trombos por rivaroxabán. (37)

4.17.2.1 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

En los hombres sanos de entre 19 y 45 años, las dosis únicas de rivaroxabán administrada después de un período de ayuno de 10 h produjo una inhibición mediana de la actividad del factor Xa que osciló entre el 20% con la dosis de 5 mg a 61% con la dosis máxima de 80 mg . No hay una inhibición significativa se observó con dosis de <5 mg. La inhibición máxima de la actividad del factor Xa se produjo entre 1 y 4 h después de la administración del fármaco, y la vida media del efecto biológico era de 6 a 7 h. Actividades del Factor Xa no volverá a la normalidad hasta después de las 24 h, cuando se administraron dosis> 5 mg. El efecto sobre la prolongación del PT tenían un perfil similar, al igual que los efectos sobre el TTPa y Heptest (un bajo peso molecular ensayo de actividad de la heparina). Por el contrario, rivaroxabán no tuvo ningún efecto sobre la actividad de la trombina y la antitrombina. El pico de concentración plasmática del fármaco se produjo a las 2 h, y la vida media terminal fue de entre 7 y 17 h. A dosis> 10 mg, los aumentos en la concentración plasmática máxima y el AUC fueron menos de la dosis proporcional. Aproximadamente el 40% de la dosis administrada se excreta sin cambios por los riñones cuando se administró la dosis de 1.25 mg; esta proporción se redujo a 10% con las dosis

más altas ensayadas (es decir, 60-80 mg). Por último, la inhibición de la actividad del factor Xa y PT prolongación fuertemente correlacionada con las concentraciones en plasma (r = 0,949 y r = 0,935, respectivamente). (37)

Cuando se administraron múltiples dosis antes de los alimentos en sujetos sanos de sexo masculino de 20 a 45 años, la máxima inhibición del factor Xa se documentó después de aproximadamente 3 h y que era dependiente de la dosis, que van desde 22% después de 5 mg a 68% después de 30 mg. La inhibición se mantiene durante 8 a 12 h después de la dosis de 5 mg y aproximadamente el 12 h después de dosis de 10 mg a 30 mg. Las dosis diarias de rivaroxabán no causaron un aumento adicional en la inhibición máxima de la actividad del factor Xa. Un patrón muy similar se observó con PT, TTPa, y la prolongación Heptest, que era dependiente de la dosis para todas las pruebas, alcanzó niveles máximos después de 1 a 4 h, y fue comparable después de la primera y la última dosis administrada. (37)

Cuando la inhibición de la actividad del factor Xa se comparó después de una, dos, o tres veces la administración diaria de la dosis de 5 mg, no había ninguna diferencia detectable entre el efecto máximo sobre el primero y el último día de la administración. Las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán también fueron dependientes de la dosis, con concentraciones máximas en 3 a 4 h para todas las dosis y regímenes y una vida media de aproximadamente 4 a 6 h en el primer día y de aproximadamente 6 a 9 h en el último día de tratamiento. La correlación entre las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán y la inhibición de la actividad del factor Xa o la prolongación del PT fue lineal, con un R de 0,950 y 0,958, respectivamente. (43)

Los datos de este estudio se usaron más tarde para el modelado de la población que podría predecir el comportamiento del fármaco en pacientes. Los resultados de este modelo mostró que la farmacocinética de rivaroxabán fueron lineales y proporcional a la dosis hasta la dosis de 30 mg y confirmaron una fuerte correlación lineal entre concentración de plasma y parámetros farmacodinámicos. (37)

La farmacocinética y la farmacodinamia de rivaroxabán también se midieron en una población de sujetos sanos de edad avanzada y en pacientes con un peso corporal extremadamente baja o extremadamente alta. En el primer estudio, los sujetos sanos de edad ≥ 60 años las dosis diarias recibidas que oscila entre 30 mg y 50 mg después de un desayuno estándar. Se pretendía evaluar las dosis aún más altas de hasta 80 mg, pero la escalada de dosis fue detenido prematuramente debido a un efecto techo aparente en la farmacocinética y las variables farmacodinámicas. La inhibición máxima de la actividad del factor Xa varió de 68,4% después de la dosis de 30 mg a 75,3% y 74,5% después de las dosis de 40 mg y 50 mg, respectivamente, y se produjo 2 a 4 h después de la administración. No se observaron diferencias de género. Prolongación del PT también fue mayor con la dosis de 40 mg que con la dosis de 30 mg, y no fue diferente entre las dos dosis más altas, con un efecto máximo de 2 a 3 h después de la administración del fármaco. Perfiles similares fueron documentados para el TTPA y el Heptest. Se alcanzó la concentración máxima de rivaroxabán después de 4 h en todos los grupos de dosis y la vida media oscila entre 12 y 13 h. La excreción por vía renal fue similar entre los grupos de dosificación: aunque las mujeres tenían concentraciones de fármaco más altas que los hombres después de la dosis de 30 mg y 40 mg, los autores consideraron que ninguno de los parámetros farmacocinéticos mostraron diferencias clínicamente significativas entre mujeres y hombres. Por último, las laderas de las correlaciones entre las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán y pruebas de coagulación fueron similares en esta población de sujetos sanos de edad avanzada y la población de hombres jóvenes sanos inscritos en un estudio anterior. Otros estudios posteriormente han confirmado la ausencia de diferencias de género en la farmacocinética de rivaroxabán. Farmacocinética y farmacodinamia de rivaroxabán en hombres y mujeres chinos jóvenes y ancianos son comparables a los reportados previamente en los estudios de los blancos sanos. (44)

Los efectos de la extrema de peso corporal en una sola dosis diaria de 10 mg de rivaroxabán fueron evaluados en un estudio llevado a cabo en los hombres

y mujeres de entre 18 y 55 años con un peso ≤ 50 kg, entre 70 y 80 kg o> 120 kg. Las concentraciones plasmáticas máximas fueron mayores en el grupo de bajo peso corporal que en los otros dos grupos, con un valor de Cmax que se incrementó significativamente en un 24% en comparación con el grupo de peso normal del cuerpo. Por otra parte, no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas entre sujetos con un peso normal o alta del cuerpo, y la AUC fue similar entre los tres grupos. La vida media de rivaroxabán se incrementó en 2 h en el grupo de bajo peso corporal. La inhibición de la actividad del factor Xa fue similar en los tres grupos, con un efecto máximo que se produjo después de 3 a 4 horas y fue ligeramente inferior en el grupo de pacientes de peso> 120 kg que en los otros dos grupos. La prolongación máxima de PT, TTPA y el Heptest disminuyó significativamente con el aumento de peso corporal, aunque en general todos estos cambios fueron pequeños. (37)

Por último, para definir la farmacocinética y la farmacodinamia de rivaroxabán en una población de pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, las muestras de sangre se obtuvieron de los pacientes incluidos en los ensayos aleatorios de fase II. El primer estudio analizaron los datos de dos ensayos que evaluaron dosis de oferta de rivaroxabán que van desde 2,5 mg a 30 mg administrados en las comidas. Los criterios de exclusión de estos ensayos fueron el peso corporal <45 kg, el aclaramiento de creatinina <30 ml / min, y la insuficiencia hepática grave. Los autores encontraron una variabilidad sustancial en la farmacocinética de rivaroxabán en el primer día del postoperatorio para todas las dosis, posiblemente atribuido a la presencia de "lento" y amortiguadores "rápidos". En general, la absorción fue rápida, con una Cmax plazo de 1 a 2 h. Estado de absorción no estaba relacionado con el sexo, la comida, la anestesia, o el uso de concomitantes. (37)
La variabilidad en el estado estacionario fue sólo moderada, y el aumento de la exposición era dependiente de la dosis. Entre el 14% y el 31% de rivaroxabán se excreta sin cambios por los riñones. El aclaramiento del fármaco se ve afectada sistemáticamente sólo por la función renal, con un aclaramiento de creatinina de 30 ml / min resulta en una exposición al fármaco de 15% a 35% más alto en estos dos ensayos. Sobre la base de los resultados de las

simulaciones posteriores de diversos escenarios para pacientes con diferentes extremos de covariables, se estimó que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán habrían superado el IC del 90% del promedio de los pacientes sólo en un paciente de 90 años de edad que pesa 30 kg, lo que sugiere que una dosis de la droga podría ser administrada a todos los pacientes, independientemente de su edad, sexo y peso corporal. El segundo estudio comparó los datos de dos ensayos clínicos fase II, ambos realizados en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera, una evaluación de las dosis de licitación y las otras dosis diarias únicas que evalúan. En general, la farmacocinética fue similar después de la dosificación una vez al día o una oferta, ya que sólo el área de estado estacionario bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de más de 24 h fue mayor con la dosis una vez al día que con dosis oferta. Prolongación PT fuertemente correlacionada con las concentraciones plasmáticas cuando se administró rivaroxabán una vez al día o de la oferta. (37)

Simulaciones de la concentración plasmática esperada después de una dosis única diaria de 10 mg en sujetos modelo con características demográficas extremas mostró que los perfiles de concentración-tiempo en plasma caerían dentro del predicho IC del 90% de la paciente promedio. (37)

4.17.2.2. INTERACCIONES

4.17.2.2. MEDICAMENTOS:

En los seres humanos, CYP3A4 juega un papel fundamental en el metabolismo oxidativo de rivaroxabán. Fármacos que inhiben o inducen CYP3A4 tienen el potencial de interactuar con rivaroxabán. Sin embargo, sólo los fármacos que actúan como inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-glicoproteína, una proteína transportadora de que rivaroxabán es un sustrato, han sido demostrado que causa la reducción importante de la liquidación de la droga, provocando así un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas . Estos medicamentos incluyen antimicóticos azoles e inhibidores de la proteasa del VIH. La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol 400

mg una vez al día o con ritonavir 600 mg dos veces dio lugar a un aumento de aproximadamente 2,5 veces en el AUC y un aumento de 1,7 veces en la Cmax media de rivaroxabán, junto con un aumento significativo de los efectos en las pruebas de coagulación. Por lo tanto, no se recomienda actualmente el uso de rivaroxabán en pacientes que reciben ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol y o cualquier inhibidor de la proteasa del VIH. Rivaroxabán debe utilizarse con precaución cuando se administra junto con otros fármacos que inhiben fuertemente sólo CYP3A4 o sólo P- glicoproteína. Estos medicamentos incluyen claritromicina, que a la dosis de 500 mg dos veces conduce a un aumento de 1,5 veces en el AUC medio y a un aumento de 1,4 veces en la Cmax de la droga, y la eritromicina, que a la dosis de 500 mg tres veces diario provoca un incremento de 1,3 veces tanto en el AUC y la Cmáx. Por otra parte, las concentraciones plasmáticas reducidas de rivaroxabán pueden ocurrir cuando se coadministran inductores potentes del CYP3A4. Estos incluyen rifampicina (lo que provoca una disminución del 50% en el AUC), fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan. La administración concomitante de rivaroxabán con sustratos de CYP3A4 o de la P-glicoproteína, como la atorvastatina, digoxina, o midazolam, no dio lugar a interacciones clínicamente relevantes. (37)

La administración concomitante de rivaroxabán y la aspirina se puso a prueba en un estudio aleatorio cruzado de dos vías. Los hombres sanos de edades comprendidas entre 18 y 55 años fueron aleatorizados para recibir aspirina sola a la dosis de 500 mg en el primer día y 100 mg en la segunda día, rivaroxabán solos a la dosis de 15 mg, o aspirina y rivaroxabán en las mismas dosis.Los pacientes tratados con rivaroxabán solo fueron tratados posteriormente con rivaroxabán y la aspirina, y viceversa. Los niveles máximos de inhibición de la actividad del factor Xa y la máxima prolongación del PT, TTPa y el Heptest fueron similares en los pacientes tratados con rivaroxabán solo y en pacientes tratados con rivaroxabán más aspirina. La agregación de plaquetas estimulada por colágeno se inhibió en el grupo de aspirina sola y en el grupo de aspirina más rivaroxabán, pero no en el grupo-rivaroxabán solo. La inhibición de la agregación plaquetaria con aspirina era 89,3% mayor que con rivaroxabán

solo, y con aspirina más rivaroxabán era 97,4% mayor que con rivaroxabán solo. El tiempo de sangrado no se vio afectada por rivaroxabán solos, pero se prolongó a 1,46 veces la línea de base por la aspirina sola y a 1,96 veces la línea de base mediante la adición de aspirina para rivaroxabán. La combinación de aspirina con el tiempo de sangría prolongado rivaroxabán más que la aspirina sola. Los parámetros farmacocinéticos de rivaroxabán no se alteraron por la coadministración de aspirina. (37)

La administración concomitante de rivaroxabán y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo también fue probado en un estudio aleatorio cruzado de dos vías Los hombres sanos de edades comprendidas entre 18 y 45 años fueron asignados al azar para recibir 15 mg de rivaroxabán solo o 15 mg de rivaroxabán plus naproxeno 500 mg. Después de 14 días todos los sujetos cruzaron. La inhibición máxima de la actividad del factor Xa y prolongaciones máximos del PT, TTPa y Heptest fueron similares entre los dos grupos. Tiempo de sangría se aumentó de manera significativa por el uso combinado de rivaroxabán y naproxeno en comparación con rivaroxabán solo. Las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán se incrementaron ligeramente, en un 10% tanto para el AUC y la Cmax después de la administración concomitante de naproxeno. Por último, la administración concomitante de medicamentos que alteran el pH gástrico, tales como la histamina H2 ranitidina antagonista o el hidróxido de aluminio-magnesio antiácido, no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas ni a la farmacodinamia de rivaroxabán. (37)

4.17.2.3. FACTORES AMBIENTALES:

El efecto de los alimentos sobre la absorción de rivaroxabán fue probado en sujetos varones sanos de 18 a 45 años. Después de una dosis única de 5 mg, la absorción de rivaroxabán se encontró que era más lento en el estado alimentado que el estado de ayuno, con un retraso en la mediana del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de 2,75 h a 4,0 h. El AUC y la Cmáx aumentaron con la administración concomitante de alimentos, en un

28% y un 41%, mientras que la vida media terminal se mantuvo sin cambios. El estado alimentado aumentó el tiempo hasta la máxima prolongación de la PT y la inhibición máxima de la actividad del factor Xa y también el efecto máximo sobre estas pruebas de coagulación. Por lo tanto, la absorción de rivaroxabán se incrementó moderadamente después de la administración de la alimentación, con el consiguiente aumento en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Además, la ingesta concomitante de alimentos reduce la variabilidad interindividual, mientras que la eliminación se mantuvo sin cambios. No se documentaron diferencias farmacocinéticas cuando altos en grasa, las comidas con alto contenido calórico se compararon con las comidas altas en carbohidratos. Estos efectos de los alimentos se han atribuido a un largo período de estancia en el estómago que se relaciona posiblemente con la lipofilia y solubilidad acuosa limitada de la droga. (37)

4.17.2.4. EFECTO ANTITROMBÓTICO

Actos rivaroxabán como un inhibidor competitivo de la actividad amidolítica del factor Xa. In vitro, el efecto inhibidor es dependiente de la concentración, con una constante de inhibición contra el factor Xa de 0,4 ± 0,02 nM. La selectividad de rivaroxabán para el factor Xa es 10.000 veces mayor que para otras serina proteasas, incluyendo el factor Va, el factor IXa, el factor XIa, trombina, y la proteína C activada La aparición de la acción es rápida y reversible, como se muestra por la cinética constante de velocidad de asociación de 1,7 × 10 7 mol / l -1 / s -1 y cinética constante de velocidad de disociación de 5 × 10 - 3 / s -1 . El efecto inhibidor se mantiene cuando el factor Xa forma un complejo con el factor Va y Ca 2 + en una membrana de fosfolípido (protrombinasa unido) como se muestra por una inhibición dependiente de la concentración de la generación de trombina y también cuando el factor Xa es unido al coágulo. (37)

En el plasma, el factor humano Xa endógeno se inhibe por rivaroxabán para provocar una prolongación dependiente de la dosis tanto de la PT y aPTT, con el PT ser más sensible que el aPTT. 399 En sangre entera y en plasma rico en

plaquetas, rivaroxabán tiene una dosis- efecto dependiente en la prolongación de la fase de iniciación de la generación de trombina después de la activación de la vía del factor tisular, reduce la concentración máxima de trombina generada, y disminuye el potencial endógeno de la trombina. El efecto en las fases de iniciación y propagación de la generación de trombina es mayor que el efecto en la fase de caída, expresada por el potencial endógeno de la trombina. Las altas concentraciones de rivaroxabán son capaces de prevenir la generación de trombina casi por completo, debido a la inhibición del factor Xa unido al complejo de protrombinasa. El efecto de rivaroxabán en la generación de trombina inducida por plaquetas in vivo se puso a prueba en una, controlado con placebo, estudio cruzado aleatorizado de 12 sujetos sanos de sexo masculino entre 27 y 37 años. el tiempo de coagulación inducida protrombinasa-, un ensayo de coagulación de plasma basado en la activación de la coagulación utilizando el factor Xa, fosfolípidos, y una enzima que activa el factor V, era dependiente de la dosis prolongada por rivaroxabán, con un efecto máximo después de 2 h. La generación de trombina en plasma rico en plaquetas se redujo notablemente por rivaroxabán, con un 80% a 90% de disminución (por 5 mg y las dosis de 30 mg, respectivamente) del potencial de trombina pico inducida por colágeno endógeno a las 2 h. Existe una estrecha correlación entre la concentración plasmática de rivaroxabán y sus efectos sobre la inhibición del factor Xa actividad, la coagulación de la prolongación del tiempo inducida protrombinasa, trombina y el potencial de reducción endógena. (37)

El rivaroxabán no tiene efectos sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno, difosfato de adenosina, o trombina. Un efecto indirecto sobre la agregación plaquetaria inducida por el factor tisular, determinado por la inhibición de la generación de trombina, se ha informado en el plasma sin fibrina. (37)

En modelos de trombosis venosas y en modelos de derivación arteriovenosa, rivaroxabán ha demostrado causar una reducción dosis-dependiente de la formación de trombos, la inhibición de la actividad del factor Xa, y prolongación

del PT. 399 Los antitrombóticos dosis efectivas de rivaroxabán no prolonga el tiempo de sangrado en el sangrado de los animales modelos. (37)

4.17.2.5. MONITOREO DE INTENSIDAD ANTICOAGULANTE

El perfil farmacológico predecible de rivaroxabán permite la administración del fármaco a dosis fijas sin la necesidad de un control de rutina de laboratorio o ajustes de dosis. No obstante, puede haber situaciones excepcionales, como en el caso de sobredosis o sangrado inesperado, evaluación del cumplimiento, la evaluación de las interacciones entre medicamentos, o la evaluación de la acumulación del fármaco en pacientes con insuficiencia renal o hepática, cuando la disponibilidad de un ensayo de coagulación cuantitativa podría ser valioso. A pesar de los efectos previsibles, dependientes de la dosis de rivaroxabán en el PT y (en menor medida) el TTPA, y en las pruebas que miden la generación de trombina, actualmente no existen pruebas de laboratorio validados que pueden recomendarse para monitorear rivaroxabán o cualquier recomendación de ajuste de dosis basado en los resultados de pruebas observadas. Por ejemplo, las tromboplastinas utilizadas para los ensayos de coagulación PT tienen sensibilidades diferentes a los inhibidores del factor Xa, y el INR introdujeron para corregir las diferencias en la sensibilidad PT cuando el control de la AVK hace no adecuadamente corregir las diferencias en la sensibilidad del ensayo para inhibidores del factor Xa directo. Smith y Morisseyevaluaron los efectos de cinco reactivos de tromboplastina comerciales sobre la sensibilidad del PT al rivaroxabán y su correlación con el INR. Relaciones de PT (es decir, PT con drogas / PT sin fármaco) se midieron utilizando plasma humano normal al que rivaroxabán se añadió 1 mg / ml in vitro. Relaciones de PT variaron desde 2,25 hasta 7,32 con los diferentes tromboplastinas; posterior conversión a un INR agrava aún más las diferencias observadas en las sensibilidades a rivaroxabán entre los diversos ensayos de TP. (37)

Recientemente, Samama et al (43) lleva a cabo un estudio que tuvo como objetivo identificar un ensayo de coagulación adecuada para monitorizar la actividad de rivaroxabán mediante la evaluación de los efectos sobre una serie de diferentes ensayos de aumento de la concentración de fármaco en el plasma pobre en plaquetas citrado agrupado humano normal. Hubo una prolongación dependiente de la concentración de la PT y aPTT, pero los aumentos en los tiempos de coagulación variar dependiendo del reactivo de tromboplastina utilizada. (43)

El efecto de rivaroxabán en el aPTT fue más débil que en el PT. Rivaroxabán también prolongó los parámetros tromboelastógrafo. Los métodos estándar para la Heptest y el tiempo de coagulación inducida protrombinasa-resultaron en respuestas paradójicas. Las pruebas utilizadas para medir la actividad anti-factor Xa del peso molecular bajo heparinas mostraron efectos dependientes de la dosis, pero se asociaron con algunos grados de variación. Finalmente, rivaroxabán también causó un aumento dependiente de la dosis de la relación de veneno de víbora de Russell diluido. Calibración específica de algunas de estas pruebas puede conducir a la disponibilidad de un ensayo apropiado para monitorear los efectos farmacodinámicos de la droga. Ni el PT (expresado ya sea en segundos o como una relación) ni el TTPa se debe utilizar para monitorizar el efecto anticoagulante de rivaroxabán. (37)

4.17.2.5. INDICACIONES PRÁCTICAS RELACIONADAS CON LA INICIACIÓN Y MANTENIMIENTO

Rivaroxabán está aprobado actualmente en muchos países para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera y cirugía de reemplazo total de rodilla con base en los resultados de cuatro ensayos clínicos fase 3. Para esta indicación, la dosis aprobada es de 10 mg una vez al día . El tratamiento debe iniciarse entre 6 y 10 h después de la cirugía, y la duración del tratamiento debería variar de 2 semanas en los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla a 5 semanas en los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera,

aunque duraciones aprobadas pueden variar según los países. Rivaroxabán actualmente no está aprobado para su uso en pacientes con insuficiencia renal grave y un aclaramiento de creatinina <15 mL / min, en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía, y en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH. 414 Rivaroxabán también no está aprobado para uso en niños y adolescentes <18 años de edad debido a la ausencia de datos clínicos, en mujeres embarazadas, debido al potencial de toxicidad en la reproducción (como se observa en los animales) y la evidencia de que el fármaco pasa a la placenta y durante la lactancia debido a que el fármaco se excreta en la leche. (37)

Se espera que las indicaciones adicionales futuros tras los resultados de los ensayos clínicos publicados recientemente. En particular, obtener más información sobre la administración a largo plazo de rivaroxabán ahora proviene de estudios realizados en pacientes con TEV o AF en los que se administró el fármaco durante un mínimo de 6 meses y hasta un máximo de 40 meses. (45) (46)

Hasta la fecha, los resultados de un ensayo de fase III de ensayos clínicos que evalúan el uso de rivaroxabán en el tratamiento de la TVP se han publicado. En el estudio EINSTEIN,> 3.400 pacientes con TVP proximal sintomática aguda fueron asignados a rivaroxabán 15 mg dos veces durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día o la terapia inicial con enoxaparina (1 mg / kg dos veces) y warfarina administrada simultánea a un objetivo de INR . 2.0 a 3.0 (45) La medida de resultado primaria fue la TEV recurrente sintomática, que se produjo en 36 pacientes tratados con rivaroxabán y 51 de heparina de bajo peso molecular / pacientes tratados con warfarina (HR, 0,68, IC 95%, 0,44-1,04; p < 0,0001 para la no inferioridad). Los pacientes que habían completado 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante, ya sea con un AVK o rivaroxabán (si también se inscribieron en el estudio del tratamiento de la fase aguda rivaroxabán) después de un episodio agudo de TEV fueron aleatorizados para recibir rivaroxabán 20 mg una vez al día o placebo durante adicional 6 a 12

meses. El estudio demostró una eficacia superior de rivaroxabán frente a placebo en la prevención de eventos tromboembólicos venosos recurrentes, un aumento no significativo de la hemorragia mayor y un aumento de los eventos hemorrágicos, nonmajor clínicamente relevantes. (45) (47)

Más recientemente, los resultados de la una vez al día oral inhibición del Factor Xa directo comparó rivaroxabán con antagonistas de vitamina K para la prevención del ictus y de la embolia de prueba en la fibrilación auricular estudio (ROCKET) que comparó rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día si los pacientes tenían un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml / min) con warfarina en pacientes con fibrilación auricular y al menos dos factores de riesgo adicionales para eventos embólicos fueron publicadas. En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado, rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en la prevención de ictus isquémico o embolia sistémica, con una tasa similar de eventos de sangrado mayor, pero con menos intracraneal y eventos hemorrágicos fatales. (46)

Otros ensayos recientemente terminados fase III incluyen un estudio sobre la prevención del TEV en pacientes médicos (multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos de eficacia y estudio de seguridad para la prevención de TEV en pacientes hospitalizados médicamente enfermos Comparación de rivaroxabán con enoxaparina [MAGELLAN] estudio), en el que rivaroxabán se administra al mismo 10 mg de dosis única diaria utilizada en la regulación de la coagulación en cirugía mayor ortopédica Reduciendo el Riesgo de programa de educación física (RECORD) y TVP; y el estudio EINSTEIN PE, en la que los pacientes con TEP hemodinámicamente estable se tratan durante las primeras 3 semanas con una dosis de 15 mg oferta de rivaroxabán seguida de una dosis única diaria de 20 mg. (48)Finalmente, un estudio de fase III en pacientes con síndromes coronarios agudos está evaluando dosis de rivaroxabán de 2,5 mg y 5,0 mg bid. (37)

4.17.2.6 REACCIONES ADVERSAS

4.17.2.6.1. EVENTOS DE SANGRADO:

Los datos sobre la incidencia de complicaciones de sangrado con el uso de rivaroxabán están actualmente disponibles a partir de los resultados de la fase II y sólo ensayos clínicos fase III. Hasta el momento, no hay estudios de fase IV publicados o de los informes de la práctica clínica han sido publicados. Las tasas notificadas deben tener en cuenta la definición de sangrado utilizado en cada estudio, dada la variabilidad de las definiciones utilizadas entre los ensayos clínicos que evalúan diferentes compuestos. (37)

Las tasas notificadas de cualquier sangrado con rivaroxabán en los cuatro ensayos clínicos fase III realizados en pacientes sometidos a la cadera total y el rango de la cirugía de reemplazo total de rodilla de 4,9% a 10,5% y son comparables a las tasas observadas en los pacientes tratados con enoxaparina. Las tasas de eventos de sangrado varían de <0,1% al 0,7%, y las tasas de eventos hemorrágicos clínicamente relevantes nonmajor varían del 2,6% al 3,3%, una vez más, sin diferencias estadísticamente significativas entre las tasas observadas en los grupos de rivaroxabán y las tasas observadas en los grupos de comparación (es decir, el peso molecular de heparina de bajo enoxaparina en todos los estudios). Un análisis combinado de los cuatro estudios RECORD informaron que el uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina u otros antiagregantes no se asoció con una mayor tasa de eventos hemorrágicos. (49)

La tasa de cualquier episodio de sangrado en los pacientes con un episodio previo de TEV tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día durante 6 a 12 meses después del curso inicial estándar del tratamiento anticoagulante fue del 23%; hemorragia grave y hemorragia menor clínicamente relevante se produjo en el 0,7% y el 5,4% de los pacientes, respectivamente. (45)

4.17.2.7. EVENTOS ADVERSOSNO HEMORRÁGICOS:

Ninguno de los cuatro ensayos clínicos fase III encontró evidencia de toxicidad hepática asociada con el fármaco en los pacientes tratados con rivaroxabán para un máximo de 5 semanas. En general, la proporción de pacientes con enzimas hepáticas elevadas fue baja en todos los estudios y fue similar entre rivaroxabán y enoxaparina. La incidencia de eventos cardiovasculares fue baja, mientras que en el tratamiento con rivaroxabán, que oscila entre 0,1% y 0,7%, y fue similar a la observada con enoxaparina. Los eventos adversos relacionados con los fármacos se produjeron en el 12% y el 20% de los pacientes en los cuatro ensayos de registro; estas tasas fueron similares a los observados con la enoxaparina. Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómitos y estreñimiento. (37)

4.17.2.8 INCONVENIENTES:

Actualmente no existe un antídoto específico disponible para antagonizar los efectos de rivaroxabán. En caso de sobredosis, se sugiere el uso de carbón activado para reducir la absorción. Debido a la alta unión a proteínas plasmáticas, es poco probable que sea dializablerivaroxabán. En caso de sangrado activo, posibles estrategias incluyen actualmente la interrupción del tratamiento y administración de productos de sangre o transfusión de componente si se requiere para tratar una deficiencia identificada. Sin embargo, actualmente no hay evidencia directa en los seres humanos para apoyar la eficacia de la transfusión de productos sanguíneos u otras intervenciones para mejorar la hemostasia cuando los pacientes han recibido rivaroxabán. Recientemente, Perzborn reportó los resultados de un estudio llevado a cabo en ratas tratadas con altas dosis de rivaroxabán, que tenía como objetivo evaluar la eficacia del concentrado de complejo de protrombina. Después de la determinación de la línea de base el tiempo de hemorragia mesentérica, las ratas fueron tratados inicialmente con rivaroxabán IV y

posteriormente recibieron cuatro factores del complejo de protrombina se concentra a 25 U / kg o 50 U / kg. La prolongación del tiempo de hemorragia fue casi completamente abrogada por la mayor dosis de los concentrados de complejo de protrombina, mientras que la dosis más baja fue ineficaz. También se sugiere el uso de factor VIIa recombinante en presencia de un sangrado mortal sobre la base de algunos datos preclínicos. (37) A reconstruyó el factor Xa recombinante ha sido recientemente propuesto como un antídoto potencial de los inhibidores del factor Xa. Este es un factor catalíticamente inactiva Xa que no tiene actividad procoagulante o anticoagulante y no interfiere con el complejo de protrombinasa, pero mantiene una alta afinidad por inhibidores del factor Xa. En el plasma, la adición del factor de inhibición Xa dependiente de la dosis invertido antídoto tal como se mide por unidades anti-factor Xa, la generación de trombina factor de iniciado el tejido, y ensayos de coagulación. In vivo, el antídoto revirtió completamente PT prolongación inducida por infusión intravenosa de rivaroxabán en ratas. (37)

4.18. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA TROMBOPROFILAXIS DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA.

En el arsenal terapéutico de los anticoagulantes disponibles para la profilaxis del tromboembolismo venoso estaba principalmente compuesto por agentes parenterales, tales como las heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux. Estos agentes son eficaces y seguros pero requieren inyecciones subcutáneas diarias, que puede ser problemático en algunos pacientes, los cuales terminan abandonando el tratamiento. (50)

La administración por vía oral de los nuevos anticoagulantes es una ventaja importante, principalmente en el momento del alta hospitalaria, que con la información apropiada, facilita una mejor adherencia y cumplimiento al tratamiento que la administración subcutánea. (5) (50)

Se encontró que rivaroxabán tenía significativamente más bajas tasas de tromboembolismo venoso sintomático que enoxaparina pero a un costo de sangrado incrementado significativamente. **(51) (52)**

Eficacia: Corresponde a la combinación de los resultados de trombosis venosa distal, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar no fatal y embolia pulmonar fatal (muerte), por cualquiera de las causas mencionadas, que se produzca entre ingesta de la primera dosis de la medicación entre 4 a 6 horas post quirúrgicas, hasta 2 días después de la última toma del medicamento. (51) (52)

Se evaluó como la no inferioridad de Dabigatrán en comparación con Rivaroxabán en la población por protocolo (51) (52)

Seguridad: Se determinó como el resultado en seguridad de no presentar casos de sangrado mayor y menor en la población por protocolo. (51) (52)

Sangrado Mayor: Cualquier sangrado o hemorragia que se produce entre ingesta de la primera dosis de la medicación del estudio y 2 días después de la última dosis y cumpla los siguientes criterios:

- Sangrado con descenso de la hemoglobina de 2 g / dl o más (calculado con respecto al valor basal de hemoglobina postoperatoria antes del evento), o se requiere una infusión de dos o más unidades de sangre.

- Sangrado sintomático en un área u órgano críticos: intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intra-articular o sangrado pericardial, o cualesquier sangrado que requieran tratamiento quirúrgico. (51) (52)

Sangrado Menor: Se define como cualquier sangrado o hemorragia que se produce entre ingesta de la primera dosis de la medicación del estudio y 2 días después de la última dosis y cumpla los siguientes criterios: (51) (52)

Heridas con complicaciones hemorrágicas: (hematoma excesivo de la herida o sangrado prolongado en el sitio quirúrgico), con los siguientes criterios:

Hematoma inesperado (> 25 cm ²) , hematoma de la herida excesivo, sangrado de la nariz (> 5 min) , sangrado gingival (> 5 min) , macroscópica hematuria , sangrado rectal, toser o vómito sangre, sangrado vaginal, sangre en el semen , intra –articular sangrado con trauma, o sangrado de la herida quirúrgica . otro resultados de seguridad incluyen el sangrado durante el tratamiento , cualquier hemorragia no mayor , hemorragia de la herida complicaciones (herida con excesivo hematoma y hemorragia en el lugar quirúrgico reportado). (51) (52)

Una desventaja importante de estos anticoagulantes es la ausencia de un antídoto en caso de hemorragias graves o cuando exista una intervención de emergencia para lo que se necesita una corrección inmediata de la coagulación (53) (54) lo cual genera incertidumbre, sobre todo por la poca experiencia existente en el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas. (55)

4.18.1 DABIGATRÁN.

Tromboprofilaxis en cirugía ortopédica.

Dabigatrán cuenta con cuatro estudios clínicos en cirugía ortopédica. Los estudios RE-NOVATE4 y RE-NOVATE II5 se realizaron en pacientes con artroplastia de cadera, comparando dabigatrán con enoxaparina 40 mg/día durante 28-35 días. En el estudio RE-NOVATE se probaron dos dosis de dabigatrán, 150 y 220 mg diarios, iniciados al 50% entre 1 y 4 h después de la cirugía.

En el estudio RE-NOVATE II solo se probó la dosis de 220 mg. Ambas dosis, en particular la de 220 mg/día, demostraron ser igual de efectivas y seguras en comparación con enoxaparina. Algo similar sucedió en el estudio RE-MODEL6, en el que las mismas dosis de enoxaparina y dabigatrán fueron comparadas, pero en pacientes con artroplastia de rodilla, con profilaxis durante 6-10 días. En base a estos resultados, desde 2008 dabigatrán está aprobado para tromboprofilaxis en cirugía ortopédica en Europa; la dosis de 220 mg es recomendada para la mayor parte de los pacientes, mientras que la de 150 mg se reserva para aquellos con alto riesgo de sangrado, pacientes > 75 años y DCr de 30 a 50 ml/min. En EE.UU. no se ha aprobado su uso para esta indicación, ya que en el estudio RE-MOBILIZE7, en pacientes con artroplastia de rodilla, dabigatrán en ambas dosis (iniciadas de 6 a 12 h después de la cirugía al 50%) fallo al compararse con enoxaparina 30 mg/12 h (esquema de profilaxis de EE.UU.).

4.18.2 RIVAROXABÁN.

Tromboprofilaxis en cirugía ortopédica.

Los estudios en pacientes con cirugía ortopédica son los estudios RECORD, que compararon rivaroxabán 10 mg/día y enoxaparina. Los estudios RECORD 1, 2 y 3 se realizaron comparando rivaroxabán oral 10 mg/día iniciando 6-8 h después de la cirugía frente a enoxaparina 40 mg/día iniciando 12 h antes de la cirugía y reiniciado 6-8 h después de la misma8-10. El único estudio diferente fue RECORD 4, el cual comparo rivaroxabán oral 10 mg/día iniciando 6-8 h después de la cirugía con enoxaparina 30 mg/12 h iniciando 12-24 h después de la cirugía (esquema de profilaxis norteamericano).

RECORD 1 se realizó en pacientes bajo artroplastia total de cadera, usando tromboprofilaxis durante 35 días.

RECORD 2 se realizó también en pacientes con artroplastia total de la cadera, comparando profilaxis durante 35 días con rivaroxabán contra profilaxis de 12 días con enoxaparina. RECORD 3 se realizó en pacientes con artroplastia total

de rodilla usando tromboprofilaxis durante 12 días. RECORD 4 fue distinto, comparando 12 días de tromboprofilaxis con rivaroxabán contra 12 días de tromboprofilaxis con enoxaparina usando el tratamiento norteamericano en pacientes con artroplastia total de rodilla. En todos los estudios RECORD, rivaroxabán demostró ser más efectivo que enoxaparina para prevenir el tromboembolismo venoso (TEV), con reducciones relativas del riesgo del 70, 79, 49 y 31.4%, todas estadísticamente significativas y con la misma seguridad en cuanto a sangrados. Un metaanálisis reciente de los estudios de rivaroxabán en tromboprofilaxis para cirugía de reemplazo de cadera y de rodilla encontró que rivaroxabán disminuye en un 52% la incidencia de TEV/muerte en comparación con enoxaparina (riesgo relativo [RR]: 0.48; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.31-0.75), sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a sangrado. (56) Con estos resultados, rivaroxabán está ya aprobado en Europa y EE.UU. para tromboprofilaxis en cirugía ortopédica de reemplazo articular; se recomiendan 10 mg/día iniciados entre 6 y 10 h después de la cirugía (cuando los catéteres de anestesia regional hayan sido retirados), con una duración de 12 días en cirugía de rodilla y 35 en cirugía de cadera. (57)

4.19. COMPLICACIONES DE LOS ANTITROMBOTICOS ORALES.

Los últimos estudios reportan que la enoxaparina es menos efectiva que el rivaroxabán para la tromboprofilaxis en pacientes con cirugía de cadera y rodilla, pero con menor riesgo de sangrado. **(22) (61) (62)**

Los pacientes anticoagulados pueden sufrir hemorragias por el efecto propio de los fármacos anticoagulantes o por situaciones intercurrentes que puedan desencadenar un sangrado, como traumatismo, caídas, lesiones anatómicas

Si la adherencia a los anticoagulantes disminuye, en parte por la falta de controles y por la falsa sensación de seguridad, las posibles ventajas de

eficacia y seguridad pueden verse sobrepasadas por una mayor incidencia de complicaciones tromboembólicas en los pacientes con mala adherencia.

En este contexto, las unidades de tratamiento anticoagulante pueden tener un papel decisivo tanto en los procesos de transición terapéutica como en los educativos y de resolución de situaciones clínicas complejas. (63)

4.19.1 DABIGATRÁN.

La hemorragia es la principal preocupación, sobre todo cuando los anticoagulantes se utilizan tras la cirugía, y no se dispone de antídoto en caso de hemorragia grave. En los principales estudios, no se observan diferencias significativas en la incidencia de hemorragias graves; la hemorragia grave y clínica se produce en un 6–6,2% con dabigatrán frente a un 5% con enoxaparina en artroplastia de la cadera y en un 7,4–8,1% con dabigatrán frente a un 6,6% con enoxaparina en artroplastia de la rodilla. (64)

Los efectos adversos frecuentes son dispepsia, nauseas, vómitos, fiebre y estreñimiento. No se requiere una vigilancia habitual, pero se recomienda determinar la función hepática antes de iniciar el tratamiento, ya que el dabigatrán está contraindicado en caso de hepatopatía asociada a coagulopatía. En los ensayos se observa que la secreción de la herida quirúrgica es más frecuente con dabigatrán (7%) que con enoxaparina (4,7%). (64)

El ximelagatrán, el primer inhibidor directo de la trombina de administración oral, se comercializo´ en varios países de la Unión Europea para la prevención de la ETV en cirugía ortopédica, pero en el 2006 se retiró a causa del riesgo de hepatotoxicidad. Los resultados del ensayo RE-LY, con un seguimiento medio de 2 años, no han mostrado un aumento de la hepatotoxicidad en los pacientes tratados con dabigatrán (64)

4.19.2 RIVAROXABÁN.

Aunque no se observaron diferencias significativas en la incidencia de hemorragia, el grupo tratado con rivaroxabán presentó un ligero aumento del número de hemorragias, sobre todo los pacientes obesos o muy delgados. La hemorragia grave se produjo en un 0,3–0,6% en el grupo de rivaroxabán frente a un 0,1–0,5% en el grupo de enoxaparina. La hemorragia menos grave, pero clínicamente relevante, también fue más frecuente con rivaroxabán. La incidencia de otros efectos adversos fue similar. (64)

Aunque el rivaroxabán puede aumentar las concentraciones de enzimas hepáticas, no se ha registrado la hepatotoxicidad asociada al ximelagatra´n.

En el estudio RECORD2, además, se registró un ligero aumento de morbilidad cardiovascular en el grupo tratado con rivaroxabán al retirar el fármaco (5 pacientes; el 0,4% con rivaroxabán frente a 0 pacientes con enoxaparina). Aunque los autores atribuyen este efecto al azar ya que no se reproduce en los demás estudios, se plantean dudas sobre un posible efecto de activación de rebote de la coagulación. (64)

En los estudios se ha registrado un aumento de la creatinina en los pacientes tratados con rivaroxabán (8,5%) frente a los tratados con enoxaparina (6,6%). Se recomienda prudencia en caso de IR, y esta´ contraindicado en pacientes con IR grave. Como con dabigatrán, también se ha observado una mayor incidencia de secreción de la herida quirúrgica con rivaroxabán (2,8%) frente a enoxaparina (2%), aunque no se sabe si ello se traduce en una mayor frecuencia de complicaciones posquirúrgicas. Dado que el rivaroxabán tiene una estructura química similar a la de linezolid, plantea dudas sobre una posible toxicidad mitocondrial con riesgo de acidosis láctica. (64)

Rivaroxabán fue revisado por el FDA de Estados Unidos en la primavera de 2009 Sin embargo, la FDA ha retrasado la aprobación y pidió información sobre

seguridad clínica adicional de los desarrolladores. La vigilancia continua debe llevarse a cabo cuando el nuevo anticoagulantes orales se extienden a la comunidad clínica 'mundo real' (23)

4.20. RECOMENDACIONES EN LA TROMBOPROFILAXIS FARMACOLOGICA

La profilaxis de eventos tromboembólicos venosos (ETV) tras artroplastia electivade cadera o rodilla es un tema controvertido. Recientemente, 3 guías clínicas sobre este tema(las guías NICE, ACCP y AAOS) han sido actualizadas. (4)

Las guías más populares y completas,la realizada por el National Institute for Health and ClinicalExcellence (NICE) del instituto Nacional de la Salud del Reino Unido (65), la del American College of Chest Physicians (ACCP) (66)y la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) han actualizado significativamente sus recomendaciones de sus guías de tromboprofilaxistras AC y artroplastia de rodilla (AR) electivas (67)

4.20.1. RECOMENDACIONES SOBRE EN LA PROFILAXIS FARMACOLÓGICA.

Las 3 guías coinciden en señalar que las heparinas debajo peso molecular (HBPM), fondaparinux y los nuevos anticoagulantesorales (NACO) son medicaciones adecuadas parala profilaxis de ETV. De nuevo, ahí acaban las coincidencias,ya que cada guía tiene criterios específicos para recomendaruno u otro y, discrepan también en el papel de la aspirina,la heparina no fraccionada (HNF) y los antagonistas de lavitamina K (AVK) en la profilaxis. (4)

Las 3 guías recomiendan el uso de heparinas de bajo peso molecular para la profilaxis de eventos tromboembólicos venosos. Todas las guías usaron la terapia con HBPM (y en particular enoxaparina) como comparador de la

eficacia de otras estrategias de profilaxis. Ni laguía NICE, ni la guía AAOS establecieron diferencias en la recomendación frente a otras terapias farmacológicas que recomiendan (en la guía NICE: dabigatrán, fondaparinux orivaroxabán; y en la guía AAOS además aspirina y AVK). La guía ACCP es la única que recomienda el uso preferente deHBPM frente a NACO, fondaparinux o HNF (recomendacióngrado 2B) y aspirina o AVK (recomendación grado 2C). (4) Esta decisión se estableció para HNF debido a que un metaanálisis de los datos de estudios sin comparación directa sugeríauna reducción añadida del 20% de TVP con HBPM frente aHNP. Para los AVK se apreció un claro incremento de los episodiosde sangrado con AVK frente a HBPM, en particular en regímenes de prescripción extendidos. La aspirina parecíatan segura como las HBPM, pero no tan eficaz en evitar TVP asintomáticas. El fondaparinux parecía ser igual de eficaz enprevenir los ETV, pero se producía un incremento del 1% delos sangrados mayores. La recomendación de uso de HBPM frente a los NACO se establecía en base a la limitada información sobre el perfil de seguridad de estos nuevos fármacosfrente al bien establecido perfil de las HBPM. (4)

El fondaparinux se recomendó por las 3 guías como una terapia farmacológica adecuada para la profilaxis de ETV.El único comentario específico es el referido por los autoresde la guía ACCP y ya reseñado. Todas las guías recomendaron dabigatrán y rivaroxabán para la profilaxis de ETV en estos pacientes. Apixabán, comercializado a finales de 2011, solo estaba disponible cuando se realizó la guía de la ACCP, por lo que es la única que lo recomienda. No se establecen recomendaciones específicas respecto a la preferencia de uso entre ellos ni sobre otros productos excepto por la salvedad hecha por la ACC Prespecto a la seguridad de estos fármacos de introducción reciente ya reseñada. (4)

El uso de la aspirina para profilaxis de ETV se recomiendapor las guías ACCP y AAOS. Sin embargo, la guía NICE indicaexplícitamente que «la aspirina u otros antiagregantesplaquetarios no deben de considerarse fármacos adecuadospara la profilaxis de ETV». La aspirina como fármaco paraprofilaxis

de ETV es uno de los temas más controvertidosen las guías. (4)Aunque, como se ha indicado, la guía AAOS esespecíficamente imprecisa en evaluar la eficacia relativa dedistintos agentes y establece que no hay evidencia específicamás que para recomendar los en su conjunto; la recomendación de la guía ACCP es particularmente interesante, dado que va en contraposición directa a la guía previa de 2008 enla que se desaconsejaba su uso explícitamente y con fuerzagrado 1A. La modificación del criterio de los autores se debea un abordaje más centrado en el paciente y en los eventosque le afectan en un ambiente clínico más «naturalista» (en contraposición de un criterio más centrado en los resultadosde pruebas de cribado de ETV asintomáticos). En particular,influyeron significativamente los resultados positivos paraaspirina de un estudio aislado de alta calidad. La recomendaciónde usar HBPM de forma preferente frente a aspirinade la guía ACCP se basó en otros 2 estudios, que sirvierona los autores de NICE para desaconsejar la aspirina como tratamientoadecuado. En cualquier caso, esta discusión parecelejos de estar cerrada. (4)

Las guías ACCP y AAOS recomiendan el uso de AVK para profilaxis de ETV, mientras que la guía NICE directamente no tiene en cuenta esta alternativa terapéutica por considerarla obsoleta. Como se ha dicho, la guía ACCP recomienda el uso preferente de HBPM frente a AVK por su mayor seguridad. (4).

4.20.2. RECOMENDACIONES SOBRE LA DURACIÓN DE LA TROMBOPROFILAXIS.

En este tema tampoco existe consenso claro. Mientras que la guía AAOS no establece indicaciones sobre la duración de la profilaxis más allá que recomendar que el cirujano discuta la duración del tratamiento con el paciente, la guía NICE recomienda extender la profilaxis de 10 a 14 días tras AR y de 28 a 35 días tras AC y, la guía ACCP recomienda en ambos casos prolongar la profilaxis hasta 35 días (frente a hacer profilaxis 10 a 14 días con grado de

evidencia 2B). Los autores de AAOS consideraron que la evidencia disponible para prolongar la terapia provenía principalmente de estudios patrocinados por una farmacéutica y eran referidos a un solo fármaco, por lo que no consideraron la evidencia de calidad suficiente. Los autores de ACCP, que en la edición previa habían hecho recomendaciones similares a las de NICE en esta ocasión se decantaron por uniformizar las recomendaciones a terapia extendida tanto en AR como en AC en base a los mismos estudios que sí encontraban una reducción de riesgo de TVP sintomática significativa con la profilaxis extendida a 35 días (4).

4.20.3. RECOMENDACIONES SOBRE EL MOMENTO DE INICIO DE LA TROMBOPROFILAXIS

En este punto también existen discrepancias a tener en cuenta. Mientras que la guía AAOS, de nuevo, no establece ninguna recomendación al respecto, la guía NICE recomienda el inicio postoperatorio en todos los casos (tras 1 a 4 h en el caso de dabigatrán, tras 6 h con fondaparinux, tras 6 a 12 h con HBPM o HNF y tras 6 a 10 h con rivaroxabán) y la guía ACCP recomienda el inicio al menos 12 h antes de la cirugía o 12 h después de esta (frente a hacerlo en las 4 horas antes o 4 horas después con grado de evidencia 1C). Estas 2 recomendaciones tienen implicaciones significativas para la práctica habitual. En primer lugar, la recomendación NICE de terapia solo postoperatoria entra en conflicto con las recomendaciones en ficha técnica de la mayoría de las HBPM que recomiendan el inicio 12 h antes de la cirugía, esta recomendación de uso «off-label» de las HBPM solo se realizó teniendo en cuenta el posible riesgo de sangrado incrementado a la administración perioperatoria y el hecho de que se recomienda el uso concomitante de medidas mecánicas desde el ingreso del paciente, esto es, desde antes de la cirugía. Hay que tener en cuenta, que esta recomendación recoge una sistemática de inicio postoperatorio de las HBPM que es práctica clínica establecida para muchos cirujanos. (4)

En segundo lugar, la recomendación de la ACCP de no hacer profilaxis en las primeras 4 h postoperatorias choca con la pauta recomendada de aplicación de

dabigatrán (1 a 4 h tras el fin de la cirugía) y se basa en evidencia significativa que el inicio precoz postoperatorio de HBPMy de fondaparinux se asocia con un incremento del riesgode sangrado, sin ofrecer ventajas significativas en lo quetoca a prevención de ETV. (4)

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de la investigación.

Tipo de estudio:

Observacional.

Área de estudio:

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Clínicas Pichincha y Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito en el servicio de Ortopedia y Traumatología.

Universo:

El universo de estudio comprende a todos los pacientes con cirugías programadas de remplazo articular primario de cadera o de rodilla durante los meses de febrero a julio en el Hospital Clínicas Pichincha y Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, desde su ingresan al servicio de ortopedia y traumatología hasta la terminación de su esquema antitrombótico profiláctico post quirúrgico. En total 135 pacientes.

Muestra:

Todos los pacientes con cirugías programadas de remplazo articular primario de cadera o de rodilla en el Hospital Clínicas Pichincha y Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, desde su ingresan al servicio de ortopedia y traumatología hasta la terminación de su esquema antitrombótico profiláctico post quirúrgico. En total 80 pacientes.

<u>Criterios de inclusión y de exclusión</u>:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años,
- Todos los pacientes con cirugías programadas de remplazo articular de cadera o de rodilla que fueron intervenidos quirúrgicamente.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin exámenes completos de laboratorio.
- Pacientes embrazadas o en lactancia.
- Pacientes con Antecedentes vasculares y cardiológicos de alto riesgo. (Hipertensión no controlada, o infarto de miocardio en los últimos 3 meses)
- Pacientes con alto riesgo de sangrado. (Antecedentes de problemas de sangrado heredada o adquirida, antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico agudo)
- Pacientes con alto riesgo de reacciones alérgicas
- Pacientes con enfermedades pulmonares.
- Condiciones que impidan la venografía bilateral o eco doppler
- Enfermedad hepática importante
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml por minuto)
- El uso concomitante de inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
- Planeado de compresión neumática intermitente

Técnica:

Instrumentos: Se utilizó una hoja de recolección de datos en la que consta el número de la historia clínica, datos personales del paciente, antecedentes personales y tratamientos que recibe para sus comorbilidades, el diagnostico, el tratamiento, el anticoagulante que recibió, su dosis y el tiempo por el que se le administro y la presencia o no de cuadros trombocitos o trastornos de sangrado según los criterios indicados, la misma que fue realizada por el autor de la tesis.

Procedimientos:

La información fue registrada en una hoja de recolección de datos (Anexo 1) previo a la autorización de los jefes de servicio de estos hospitales, con información obtenida a través de la revisión de la historia clínica, datos de imagen y de laboratorio, pre y post quirúrgicos, así como de las notas de evolución y de controles ambulatorios, que reposan en las historias clínicas de los pacientes en el área de Estadística de los Hospitales Eugenio Espejo y Hospital Clínicas Pichincha de la ciudad de Quito desde febrero a julio del 2013.

Procedimiento para el análisis de datos:

Para la correlación de variables a determinar, gráficas y resultados de las mismas se utiliza el programa Excel, Epi-Info: con las mediciones bioestadísticas correspondientes.

La tabulación de la información se realizó, en base a tablas de frecuencia y gráficos, para un análisis y descripción

6. ANÁLISIS Y RESULTADOS

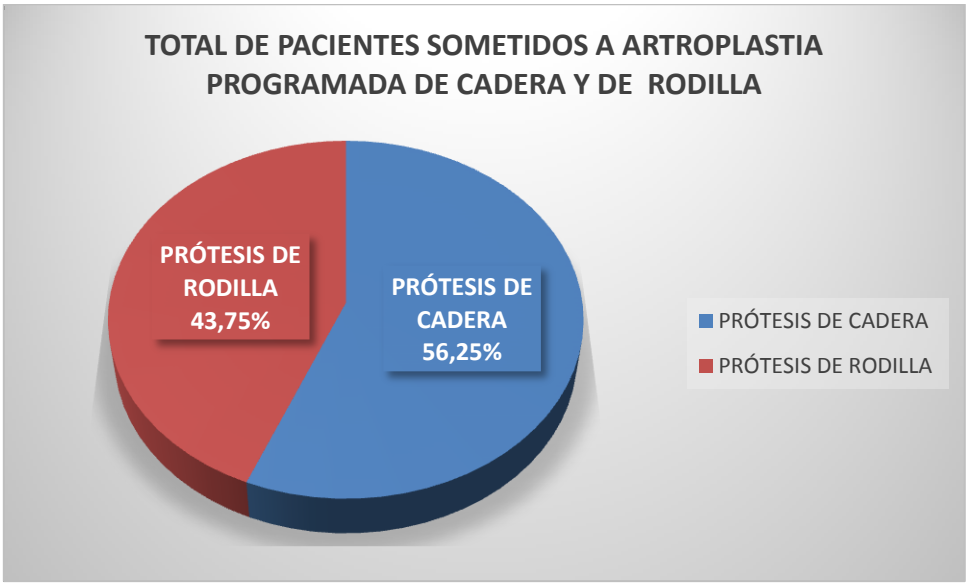
TABLA N° 1

TOTAL DE PACIENTES SOMETIDOS A ARTROPLASTIA PROGRAMADA DE CADERA Y DE RODILLA

	N° de Pacientes	Porcentaje
PRÓTESIS DE CADERA	45	56.25 %
PRÓTESIS DE RODILLA	35	43.75 %
TOTAL	80	100%

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos. Int. Conf. 95 %
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

GRAFICO N° 1



FUENTE: Hoja de Recolección de Datos. Int. Conf. 95 %
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

TABLA N° 2

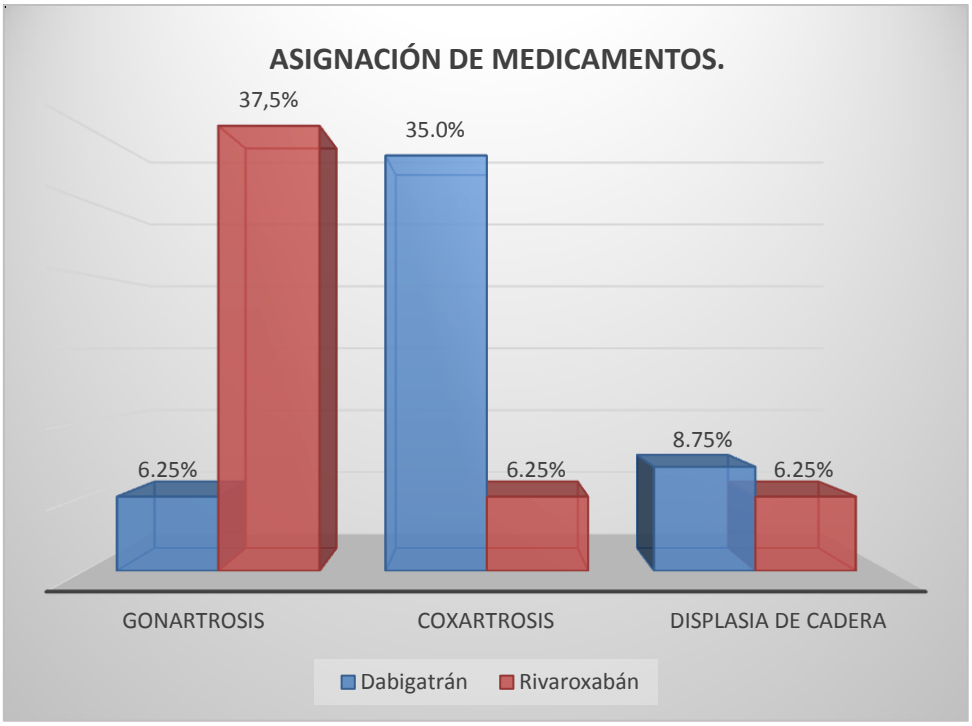
ASIGNACIÓN DE MEDICAMENTOS.

	Gonartrosis	Coxartrosis	Displasia de cadera	TOTAL
DABIGATRAN	5	28	7	40
RIVADOXABAN	30	5	5	40
SUBTOTAL	35	33	12	80

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos. Int. Conf. 95 %
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

.

GRAFICO N° 2



FUENTE: Hoja de Recolección de Datos. Int. Conf. 95 %
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

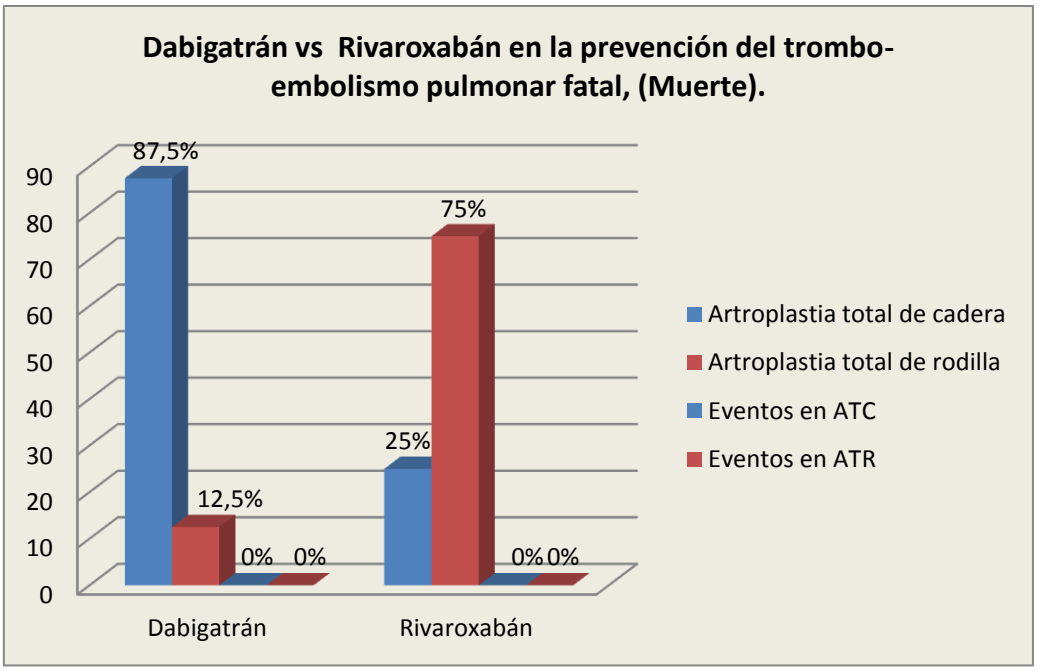
TABLA N° 3

Dabigatrán vs Rivaroxabán en la prevención del trombo-embolismo pulmonar fatal, (Muerte).

	Artroplastia total de cadera	Eventos en ATC	Artroplastia total de rodilla	Eventos en ATR	Total
Dabigatrán	35	0	5	0	40
Rivaroxabán	10	0	30	0	40
Subtotal	45		35		80

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos. Int. Conf. 95 %
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

GRAFICO N° 3



FUENTE: Hoja de Recolección de Datos. Int. Conf. 95 %
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

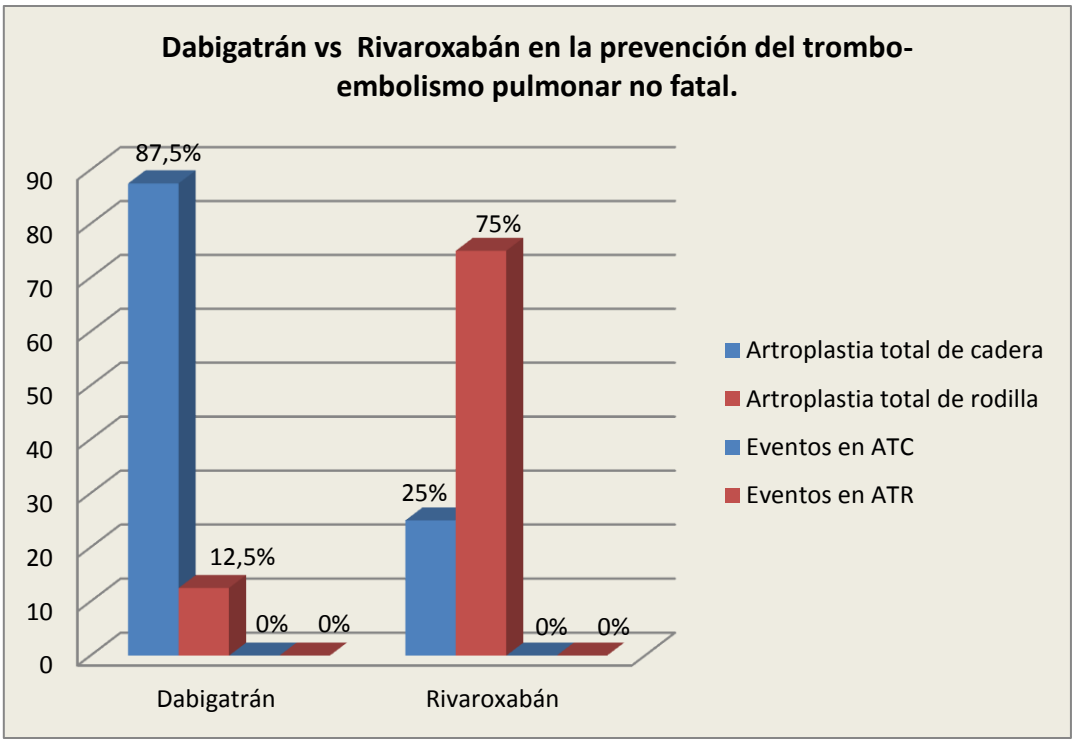
TABLA N° 4

Dabigatrán vs Rivaroxabán en la prevención del trombo-embolismo pulmonar no fatal.

	Artroplastia total de cadera	Eventos en ATC	Artroplastia total de rodilla	Eventos en ATR	Total
Dabigatrán	35	0	5	0	40
Rivaroxabán	10	0	30	0	40
Subtotal	45		35		80

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos. Int. Conf. 95 %
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

GRAFICO N° 4



FUENTE: Hoja de Recolección de Datos. Int. Conf. 95 %
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

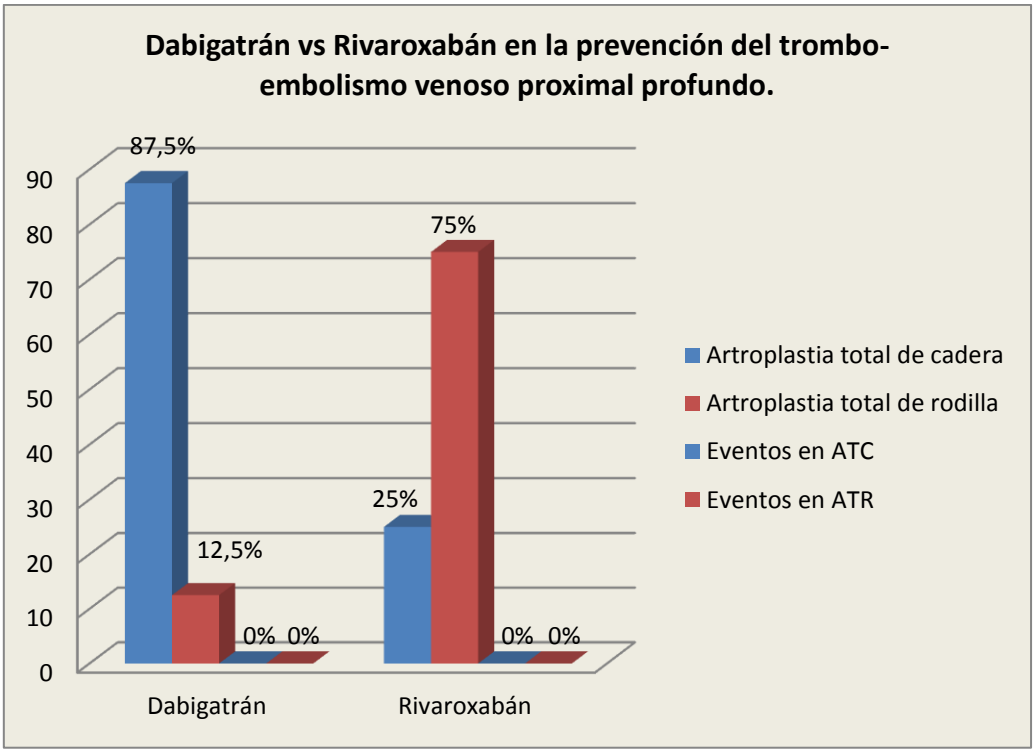
TABLA N° 5

Dabigatrán vs Rivaroxabán en la prevención del trombo-embolismo venoso proximal profundo.

	Artroplastia total de cadera	Eventos en ATC	Artroplastia total de rodilla	Eventos en ATR	Total
Dabigatrán	35	0	5	0	40
Rivaroxabán	10	0	30	0	40
Subtotal	45		35		80

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos. Int. Conf. 95 %
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

GRAFICO N° 5



FUENTE: Hoja de Recolección de Datos. Int. Conf. 95 %
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

TABLA N° 6

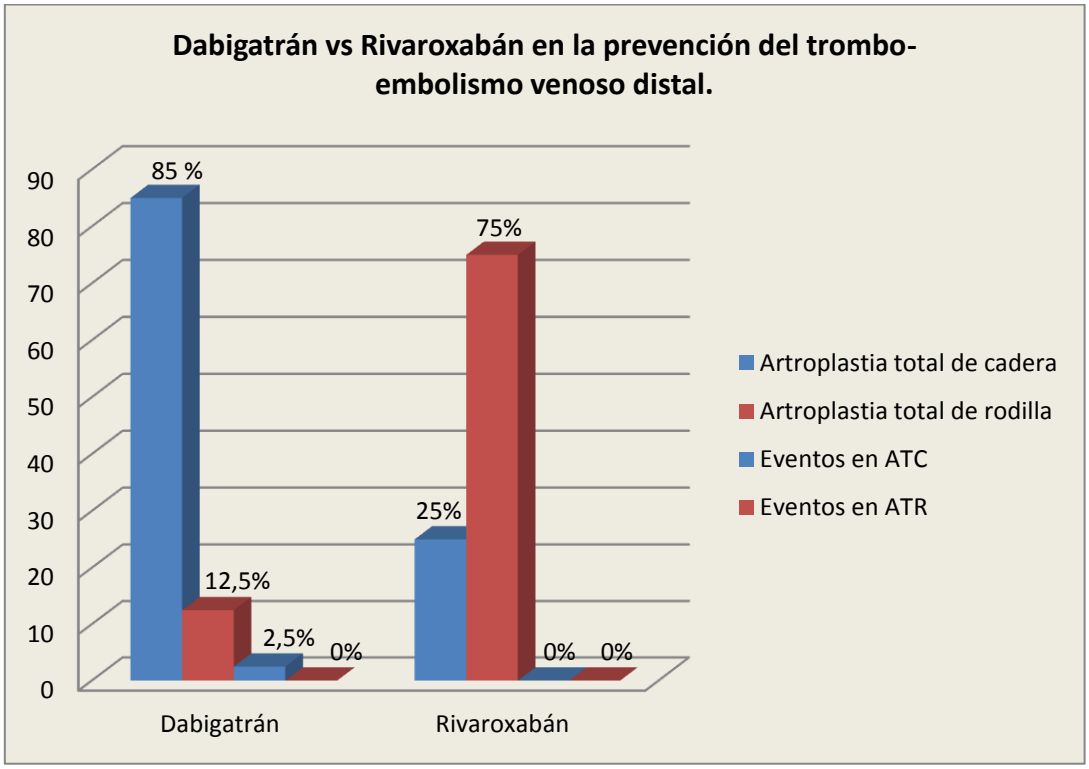
Dabigatrán vs Rivaroxabán en la prevención del trombo-embolismo venoso distal.

	Artroplastia total de cadera	Eventos en ATC	Artroplastia total de rodilla	Eventos en ATR	Total
Dabigatrán	34	1	5	0	40
Rivaroxabán	10	0	30	0	40
Subtotal	44	1	35	0	80

95% Intervalo de Confianza P-media exacta 0,25

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos.
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

GRAFICO N° 6



95% Intervalo de Confianza P-media exacta 0,25

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos.
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

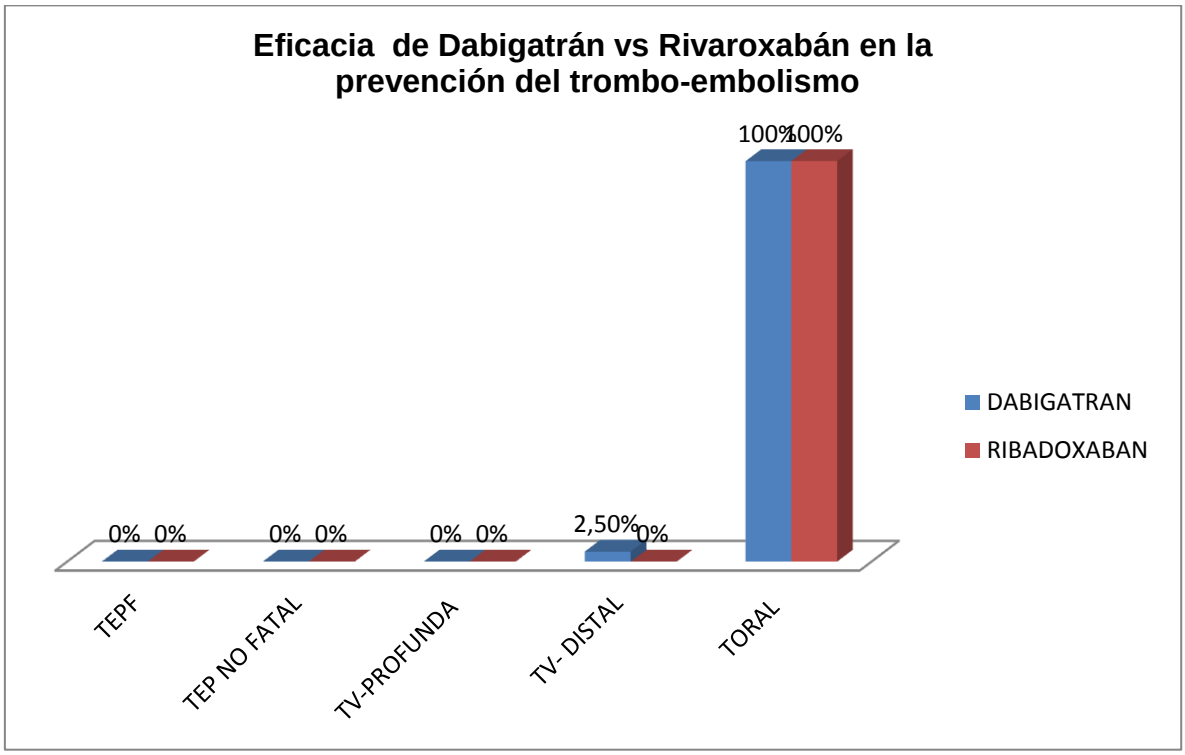
TABLA N° 7

Eficacia de Dabigatrán vs Rivaroxabán en la prevención del trombo-embolismo.

	TEP FATAL	TEP NO FATAL	TV PROFUNDA	TV DISTAL	TORAL
DABIGATRAN	0	0	0	1	40
RIBADOXABAN	0	0	0	0	40

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos.
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

GRAFICO N° 7



95% Intervalo de Confianza P-media exacta 0,2

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos.
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

TABLA N° 8

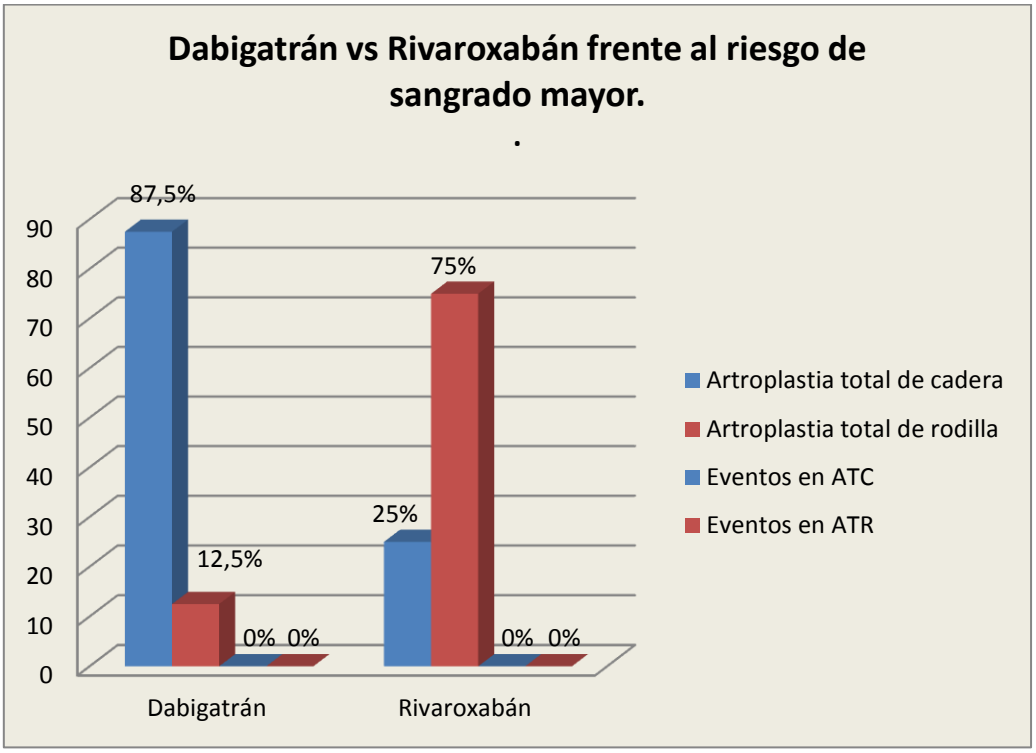
Dabigatrán vs Rivaroxabán frente al riesgo de sangrado mayor.

	Artroplastia total de cadera	Eventos en ATC	Artroplastia total de rodilla	Eventos en ATR	Total
Dabigatrán	35	0	5	0	40
Rivaroxabán	10	0	30	0	40
Subtotal	45	0	35	0	80

95% Intervalo de Confianza

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos.
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

GRAFICO N° 8



95% Intervalo de Confianza

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos.
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

TABLA N° 9

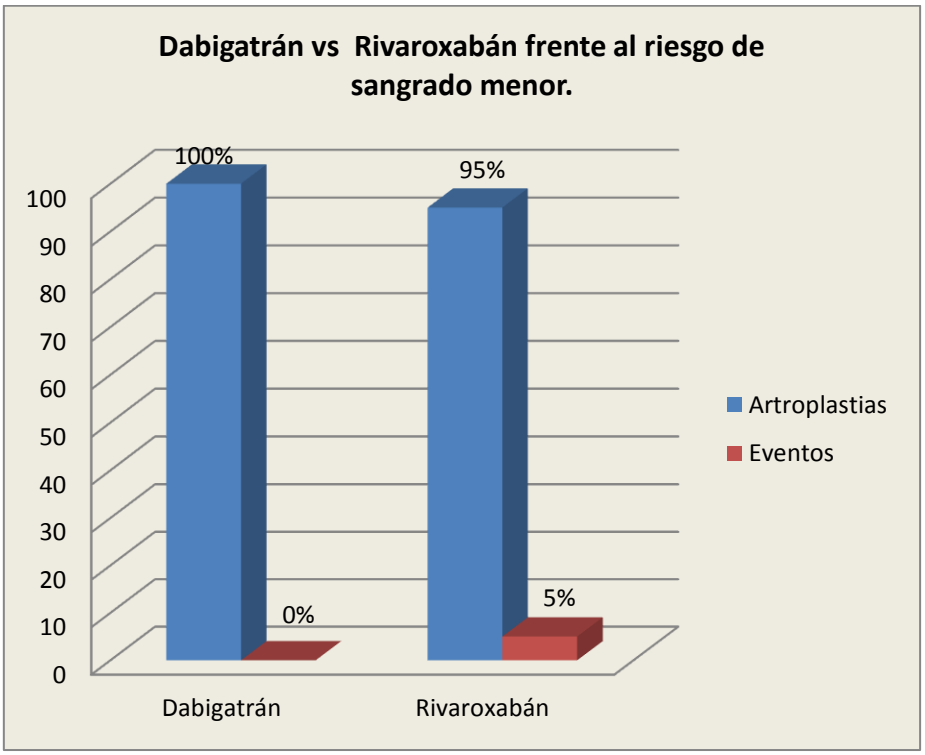
Dabigatrán vs Rivaroxabán frente al riesgo de sangrado menor.

	Artroplastia total de cadera	Eventos en ATC	Artroplastia total de rodilla	Eventos en ATR	Total
Dabigatrán	35	0	5	0	40
Rivaroxabán	9	1	29	1	40
Subtotal	44	1	34	1	80

95% Intervalo de Confianza P-media exacta 0,50

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos.
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

GRAFICO N° 9



95% Intervalo de Confianza P-media exacta 0,05

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos.
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

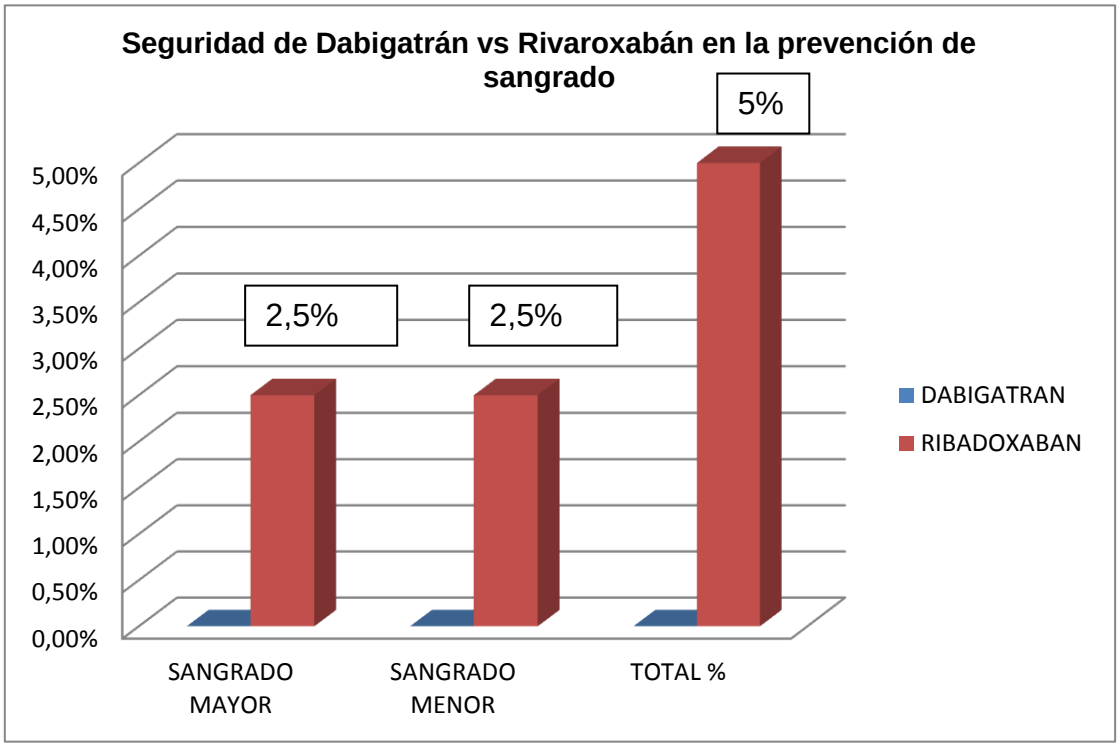
TABLA N° 10

Seguridad de Dabigatrán vs Rivaroxabán en la prevención de sangrado

	Sangrado Mayor	Sangrado Menor	Total %
DABIGATRAN	0,00%	0,00%	0%
RIBADOXABAN	2,50%	2,50%	5%

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos.
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

GRAFICO N° 10



95% Intervalo de Confianza P-media exacta 0,05

FUENTE: Hoja de Recolección de Datos.
AUTOR: Dr. Freddy Fabián Chiriboga Condo.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Al tabular nuestros resultados en cuanto a eficacia y seguridad en estos dos medicamentos encontramos que tanto Dabigatrán como Rivaroxabán son eficaces en la prevención del del trombo-embolismo pulmonar fatal (Muerte) con un 0.0% de casos para cada uno de los grupos, lo cual coincide con el estudio realizado por Eriksson y cols RECORD1 (2006-2007) que compara Rivaroxabán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de cadera (ensayo clínico doble ciego aleatorizado)con N = 4591 pacientes reclutados en 27 países, en 155 centrosen todo el mundo, donde se encontró 0,3% casos para Rivaroxabán vs 0,3% casos para Enoxaparina, no encontrándose diferencia alguna. Mientras que para Dabigatrán en el estudio realizado Eriksson y cols RE-MODEL (2007) que compara Dabigatrán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de rodilla (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N = 2183 pacientes reclutados en 15 países en 105 centros en todo el mundo se encontró 0,1% casos para Dabigatrán vs 0,1% casos para Enoxaparina, tampoco encontrándose ningún valor estadísticamente significativo. (NOTA: artículos actualizados 2012)

Al determinar la eficacia de Dabigatrán y Rivaroxabán en la prevención del trombo-embolismo pulmonar no fatal, se encontró igual eficacia con un 0,0% de casos para cada grupo, dato que coincide con el estudio realizado por Turpie y cols. RECORD-4 (2009) que compara Rivaroxabán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de rodilla (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N = 3418 pacientes reclutados en 12 países, en 131 centros en todo el mundo, donde se encontró 0,4 % casos para Rivaroxabán vs 0,8 % casos para Enoxaparina, no encontrándose ninguna diferencia estadísticamente significativa. Mientras que para Dabigatrán en el estudio realizado por Eriksson y cols. RE-NOVATE (2007) que compara Dabigatrán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de cadera (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N =

3613 pacientes reclutados en 12 países en 155 centros en todo el mundo se encontró 0,3% casos para Dabigatrán vs 0,3% casos para Enoxaparina, tampoco encontrándose ningún valor estadísticamente significativo. (NOTA: artículos actualizados 2012)

En cuanto a la eficacia de Dabigatrán y Rivaroxabán en la prevención del trombo-embolismo venoso proximal profundo, en nuestro estudio se determinó que tanto Dabigatrán como Rivaroxabán son igual de eficaces con un 0,0% de casos para cada grupo, lo cual coincide con el estudio realizado por Turpie y cols. RECORD-4 (2009) que compara Rivaroxabán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de rodilla (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N = 3418 pacientes reclutados en 12 países, en 131 centros en todo el mundo, donde se encontró 6,3% casos para Rivaroxabán vs 9,0 % casos para Enoxaparina, sin ser ninguno en los resultados estadísticamente significativo.
Mientras que para Dabigatrán en el estudio realizado Grinsberg y cols. RE-MOBILIZE (2009) que compara Dabigatrán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de rodilla (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N = 3016 pacientes reclutados en 4 países en 97 centros en todo el mundo se encontró 29,9% casos para Dabigatrán vs 24,6% casos para Enoxaparina, tampoco encontrándose ningún valor estadísticamente significativo. (NOTA: artículos actualizados 2012)

En la prevención del trombo-embolismo venoso distal, en nuestros resultados Dabigatrán presento un evento el cual corresponde al 2.5% de la población, datos que coinciden con los estudios realizados por realizado por Eriksson y cols. RE-NOVATE (2007) que compara Dabigatrán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de cadera (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N = 3613 pacientes reclutados en 12 países en 155 centros en todo el mundo se encontró 3,1% casos para Dabigatrán vs 3,9 % casos para Enoxaparina, tampoco encontrándose ningún valor estadísticamente significativo. Mientras que para Rivaroxabán en los realizado por Eriksson y cols RECORD1 (2008) que compara Rivaroxabán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de cadera (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N = 4591 pacientes reclutados

en 27 países, en 155 centros en todo el mundo, donde se encontró 0,2% casos para Rivaroxabán vs 2,0 % casos para Enoxaparina, encontrando una tendencia favorable para Rivaroxabán, que coinciden con nuestro estudio, sin ser ninguno en los resultados estadísticamente significativo. (NOTA: artículos actualizados 2012)

Al determinar la seguridad de estos medicamentos frente al riesgo de sangrado mayor, Rivaroxabán presento un caso, el cual corresponde al 2.5% de la población,valor que coincide con los estudios realizado por Turpie y cols. RECORD-4 (2009) que compara Rivaroxabán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de rodilla (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N = 3418 pacientes reclutados en 12 países, en 131 centros en todo el mundo, donde se encontró 0,7% casos para Rivaroxabán vs 0,3 % casos para Enoxaparina encontrando una tendencia favorable para Rivaroxabán, sin ser ninguno en los resultados estadísticamente significativo. Mientras que en nuestro estudio Dabigatrán no presento ningún casos (0,0%) el cual, al comparar con los estudios realizado Eriksson y cols RE-MODEL (2007) que compara Dabigatrán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de rodilla (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N = 2183 pacientes reclutados en 15 países en 105 centros en todo el mundo se encontró 1,5 % casos para Dabigatrán vs 1,3 % casos para Enoxaparina, en el cual se encuentra una tendencia favorable en la seguridad del medicamento, que coinciden con nuestro estudio, sin ser ninguno en los resultados combinados estadísticamente significativo. (NOTA: artículos actualizados 2012)

La seguridad de estos medicamentos frente al riesgo de sangrado menor, en nuestro estudio Rivaroxabán presento dos casos, correspondiendo al 5% de la población el cual coincide con el estudio realizado por Lassen y cols. RECORD -3 (2008) que compara Rivaroxabán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de rodilla (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N = 2556 pacientes reclutados en 19 países, en 147 centros en todo el mundo, donde se encontró 4,3% casos para Rivaroxabán vs 4,4% casos para Enoxaparina, sin llegar a

ser ningún valor estadísticamente significativo. Mientras que para Dabigatrán en el estudio realizado por Grinsberg y cols. RE-MOBILIZE (2009) que compara Dabigatrán vs. Enoxaparina en el remplazo articular de rodilla (ensayo clínico doble ciego aleatorizado) con N = 3016 pacientes reclutados en 4 países en 97 centros en todo el mundo se encontró 2,7% casos para Dabigatrán vs 2,4 % casos para Enoxaparina, en el cual se encuentra una tendencia favorable en la seguridad del medicamento, que coinciden con nuestro estudio, sin ser ninguno en los resultados combinados estadísticamente significativo. (NOTA: artículos actualizados 2012)

8. CONCLUSIONES

- Se concluye que tanto dabigatrán como rivaroxabán tienen igual eficacia en la tromboprofilaxis de cirugías programadas de remplazo articular sea de cadera o de rodilla, para los eventos de tromboembolismo pulmonar fatal (muerte).
- También se concluye que tanto dabigatrán como rivaroxabán tienen igual eficacia en la tromboprofilaxis de cirugías programadas de remplazo articular de cadera o de rodilla, para los eventos de tromboembolismo pulmonar no fatal.
- Dabigatrán como Rivaroxabán tienen igual eficacia en la tromboprofilaxis en la prevención de la trombosis venosa proximal profunda.
- Existe una tendencia no significativa (IC95% P=0.025) a favor de rivaroxabán en la prevención de la trombosis venosa distal así como también en el riesgo de sangrado menor((IC95% P=0.05), “lo cual tiene sentido porque si existe tendencia hacia una mejor anticoagulación, también podría tener más riesgo de sangrado“.(5)
- Dabigatrán no es superior a Rivaroxabán aunque existe cierta tendencia por esta última, solo se puede afirmar que estadísticamente no es inferior a esta.

9. RECOMENDACIONES

- El conocimiento de los estudios en los cuales se basa los meta-análisis nos permite tener un criterio más amplio de verdadero valor científico que estos nos proporcionan.

- Se requiere de más estudios que den seguimiento de cerca, cabeza con cabeza en el manejo de esta nueva mediación, con una población extendida, así como la colaboración de unidades hospitalarias de tercer nivel en la recolección de datos, que nos permita tener nuestra propia literatura en la experiencia en el manejo de la tromboprofilaxis en estos pacientes de remplazo articular primario sea de cadera o de rodilla.

- Tanto dabigatrán como rivaroxabán nos genera dudas en cuanto a su control y seguimiento, que nos asegure saber si nuestros pacientes se encuentra anti-coagulados o no, y si al anticoagulación es óptima por lo cual se recomienda un examen de laboratorio que nos facilite el seguimiento de los mismos.

- Hay que recalcar también que ninguno de los dos medicamentos no posee un mecanismo de monitorización de interacciones con el resto de la terapéutica puesto que la población de mayor riesgo es de la tercera edad en el remplazo articular, muchos de ellos requieren más de un medicamento para sus múltiples patologías.

- Ninguno de estos medicamentos al momento posee un antídoto en caso de sobredosificación o sangrado inminente, por ello el esfuerzo de conseguir un antídoto es muy recomendado.

- La diálisis no ayuda en caso de intoxicación o sobredosis, por lo cual se recomendaría un mayor esfuerzo por tener una medicación más fácil de manejar en su depuración.

- A pesar de la interacción con los inhibidores de la recaptación de serotonina, la interacción con los AINES deja muchas inquietudes puesto que son medicamentos de primera elección en el manejo del dolor post quirúrgico en traumatología, por lo que es recomendable un medicamento que no interfiera con el manejo de los mismos.

10. ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

HOSPITAL……..……

APELLIDOS Y NOMBRE DEL PACIENTE

……..……..

Historia Clínica N°…….

Edad……Sexo……Peso……Talla……IMC……..

APP y tratamiento para dicho padecimiento:

……..…

……

……

……

Diagnóstico:

……

…….

Cirugía:……

…….....

Exámenes de Laboratorio:

<u>Biometría Hemática:</u> Fecha en la que se realizó el examen…….

LEUCOSITOS……

GLOB ROJOS……..

Hb…….

Hct……

Plaquetas……..

TP…….

TTP……..

INR……..

Función Hepática: Fecha en la que se realizó el examen…….

TGO…….

TGP…….

Función Renal: Fecha en la que se realizó el examen…….

Urea……

Creatinina……..

Clearance de Creatinina…….

Medicamento

Medicamento Administrado……

Dosis……..

Complicaciones……..

Descripción de la complicación

……

……

……

Exámenes de laboratorio

……

……

……..

Exámenes de imagen

……

……

……

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Larrosa M. En 2020 la artrosis será la 4ª causa de discapacidad en el mundo. CONDROPROTECCIÓN. 2013; feb 15.

2. Fisher. WD. New oral anticoagulants: Their impact on efficacy and safety in patients undergoing total hip and total knee replacement and their influence on postoperative management. Formulary Journal. 2012 MAY 01; 47: p. 197–206.

3. Struijk-Mulder MC EHVCBH. Comparing consensus guidelines on thromboprophylaxis in orthopedic surgery. J Thromb Haemost. 2010; 8: p. 678---83.

4. M.A. Ruiz-Ibana JDHMEEM. Las nuevas guías de profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en artroplastia de cadera y rodilla electivas. Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. 2012 junio 2; 56(4): p. 328---337.

5. Bosch Ferrer M. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. 2010 11-03; 134(6): p. 279-281.

6. Agencia Nacional de Regulacion, Control y Vigilancia Sanitaria. [Online].; 2014 [cited 2014 agosto 01. Available from: www.controlsanitario.gob.ec.

7. Perez" INdHyMT"LI. XARELTO. 2010 Dec 20..

8. Paul S MM. Newer Oral Anticoagulants Are as Efficacious as Enoxaparin in Preventing Symptomatic Venous Thromboembolism. BMJ. 2012 Jun 14;: p. 344:e3675.

9. José A. Nieto NGE. Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban versus Enoxaparin for thomboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: Pool-analysis of phase III randomized clinical trials. Thrombosis Research. 2012 February 19;: p. 1-9.

10. Adam SS MJ. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. Pub Med. 2013 Aug 20; 159(4): p.

275-84.

11. Soheir S Adam JRM. Comparative Effectiveness of Newer Oral Anticoagulants and Standard Anticoagulant Regimens for Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Total Hip or Knee Replacement. Evidence-based Synthesis Program. 2012 December;: p. 1-63.

12. JL PJ. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa. Revista Mexicana de ANGIOLOGIA. 2013 Abril-Junio; 41(2): p. 69-77.

13. Robbins C. Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock. In Robbins. Patología estructural y funcional. Barcelona-España: ELSEVIER; 2010. p. 115-126.

14. Romero JMC. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Semergen. 2012 Diciembre 20; 39(3): p. 146---149.

15. Sánchez J. Evolución ecográfica de la trombosis venosa profunda en pacientes con trombólisis farmacológica. Anales de Radiología México. 2010 Abril; 2: p. 76-79.

16. Sánchez FSL. La trombosis venosa superfi cial: ¿es una enfermedad benigna? Angiología. 2011; 63(1): p. 25-30.

17. Dupras D. Venous thromboembolism diagnosis and treatment. MedlinePlus. 2013 January 24;: p. 1-3.

18. Gersten T. Trombosis venosa profunda. Med Line Plus. 2014 Feb 24.

19. Tomé MRA. Tromboembolismo pulmonar discordante. Semergen. 2012; 38(1): p. 49-52.

20. OMS. DOCSALUD.COM. [Online].; 2012. Available from: http://www.docsalud.com/articulo/4657/oms-expectativa-de-vida-global-sigue-alarg%C3%A1ndose.

21. DATOSMACRO.COM. Ecuador- Esperenza de vida al nacer. [Online].; 2013. Available from: http://www.datosmacro.com/demografia/esperanza-vida/ecuador.

22. Natalia Aristizábal Henao JPML. Rivaroxaban frente a heparinas de bajo peso molecular para la prevención de la tromboembolia venosa posterior al reemplazo total de cadera o rodilla: revisión sistemática de la literatura y metaanálisisis. IATREIA. 2013 junio; 26(2): p. 136-152.

23. Alejandro Berkovits AA. New oral anticoagulant drugs. Rev. méd. Chile. 2011 oct; 139(10): p. 1347-1355.

24. Cláudia Ferreira MS. A cell-based model of coagulation and its implications. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(5): p. 416-421.

25. Caterina RD, Husted S, Wallentin L. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants. Thrombosis and Haemostasis. 2013 February 28; 109(4): p. 569-579.

26. Kenny Galvez CC. Tromboelastografía: nuevos conceptos en la fisiología de la hemostasia y su correlación con la coagulopatía asociada al trauma. Colombian Journal of Anesthesiology. 2012 junio 23; 40(3): p. 224–230.

27. Michael H. New oral anticoagulants in venous thromboembolism prophylaxis in orthopaedic patients: Are they really better? Thrombosis and Haemostasis. 2011 May 5; 106: p. 45-57.

28. Martïnez JP , Gibson L. Anticoagulantes orales (rivaroxabán y dabigatrán) vs. enoxaparina en artroplastia de cadera y rodilla: Revisión sistemática y metanálisis. Rev Col Or Tra. 2012; 26(4).

29. J PG. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconbenientes. SEMERGEN. 2013 Sep 1; 39: p. 10-16.

30. F.S. Lozano JIAyMM. Nuevos anticoagulantes orales. Angiología. 2010; 62(1): p. 26-32.

31. Martínez CT. elfarmaceutico. [Online].; 2014. Available from: http://www.elfarmaceutico.es/el-farmaceutico-joven/historia-de-los-medicamentos/la-warfarina.

32. Vargas Á. Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. Gaceta Médica de México. 2012; 148: p. 257-264.

33. Richard J. Benefits of Novel Oral Anticoagulant Agents for Thromboprophylaxis after Total Hip or Knee Arthroplasty. American Health Drug Benefits. 2012 April; 5(2): p. 115-122.

34. Friedman RJ. Novel Oral Anticoagulants for VTE Prevention in Orthopedic Surgery: Overview of Phase 3 Trials. Orthopedics. 2011 October; 34(10): p. 795-804.

35. L. Peidro-Garcés ROF. Adherence to and satisfaction with oral outpatient thromboembolism prophylaxis compared to parenteral: SALTO study. Revista espanola de cirugia ortopedica y traumatologia. 2013; 57(1): p. 53-60.

36. Jeffrey I. Weitz MF, John W. Eikelboom M, Meyer Michel Samama M. New Antithrombotic Drugs. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2012 FEBRUARY; 141(2): p. e44S-e88S.

37. Ageno W. Oral Anticoagulant Therapy. CHEST: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. 2012 Febrero 2;(144): p. e44S–e88S.

38. Ryn J SJHS. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010; 6(103): p. 1116-1127.

39. Huo MH EBDO. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty: the RE-NOVATE II randomised trial. The European Hematology Association Congress. 2010 June ;: p. 10-13.

40. Mismetti P LS. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. J Thromb Haemost. 2010; 4(8): p. 621-626.

41. Bounameaux H RG. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. J Thromb Haemost. 2010; 4(8): p. ;627-630.

42. Keisu M AT. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. Handb Exp Pharmacol. 2010;(196): p. 407-418.

43. Samama MM MJLLeaAolatmrodfXiTH. 2010; 4(103): p. 815-825.

44. Jiang J HYZJ. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in elderly Chinese subjects. Thromb Haemost. 2010; 1(103): p. 234-241.

45. Bauersachs R BSBB. EINSTEIN Investigators EINSTEIN Investigators Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 26(363): p. 2499-2510.

46. Patel MR MKGJ. ROCKET AF Investigators ROCKET AF Investigators Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Oct; 365: p. 883-891.

47. Galanis T TLPMMG. New oral anticoagulants. J Thromb Thrombolysis. 2011; 3: p. 310-320.

48. Büller HR PMLADHJBM. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012; 366: p. 1287-97.

49. Turpie AG dLMEB. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. Thromb Haemost. 2011 Mar;(105): p. 444-453.

50. Gómez A. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ. 2012 June 14; e3675(344): p. 1-16.

51. Elliott R BD. New oral anticoagulants for preventing venous thromboembolism. BMJ. 2012 June 14;: p. 344:e3820.

52. Gomez-Outes A TFA. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total. Centre for Reviews and Dissemination. 2012 julie 5;: p. 344:e3675.

53. Elise S. Eerenberg PW. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. American Heart Association. 2011 September 6; 124: p. 1572-1579.

54. Gianna Zuccotti JM. New Oral Anticoagulants for Acute Venous Thromboembolism. JAMA. 2014 February 19; 311(7): p. 731-732.

55. Mateo. J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2013 Marzo; 13(C): p. 33-41.

56. LM. K. Therapeutic potential of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism following hip and knee replacement surgery: a review of clinical trial data. Vasc Health Risk Manag. 2011; 7: p. 461-466.

57. J. A. FDA approves rivaroxaban for prevention of deep-vein thrombosis in surgery. Cardiovasc J. 2011; 22(4): p. 218.

58. Lassen MR RGGAPGCDHP. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. Lancet. 2010; 375(9717): p. 807-15.

59. Lassen MR GARGPGCDRL. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med. 2010; 363(26): p. 2487-98.

60. Watson J WGPC. Apixaban: first global approval. Drugs. 2011; 71(15): p. 2079-89.

61. Longo L. Drug Class Review: Target Specific Oral Anticoagulants Dabigatran (Pradaxa), Rivaroxaban (Xarelto), and Apixaban (Eliquis). Novel Oral Anticoagulants Class Review. 2013 September;: p. 1-37.

62. Menno V. Huisman DJ. Enoxaparin Versus Dabigatran or Rivaroxaban for Thromboprophylaxis After Hip or Knee Arthroplasty Results of Separate Pooled Analyses of Phase III Multicenter Randomized Trials. Cardiovasc Qual Outcomes. 2010 October 5;: p. 650-660.

63. Mateo. J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl. 2013; C(13): p. 33-41.

64. M. Bosch Ferrer PLB. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. MEDICINA CLINICA. 2010; 134(6): p. 279–281.

65. NICE.. National Institute for Health and Clinical Excellence. London. [Online].; 2011 [cited 2014. Available from:

http://pathways.nice.org.uk/pathways/venous-thromboembolism/venousthromboembolism-orthopaedic-surgery.

66. Falck-Ytter Y FCJNCC. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141: p. Suppl. 2:e278S---S325.

67. AAOS. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. [Online].; 2011 [cited 2014. Available from: http://www.aaos.org/research/guidelines/VTE/VTE full guideline.pdf.

68. García DA BTWJSM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest. 2012 Suppl; 141(2): p. 24S-43S.

69. GOECKE JVSGMRH. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica. Rev Med Chile. 2010; 138: p. 487-495.

70. Francis CW. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients:Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 2012 February; 141(2): p. e278S-e325S.