

FÁRMACO DEL MES (7/2012)

Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina

Universidad Francisco Marroquín, Guatemala

FÁRMACO-EVIDENCIA

RIVAROXABAN

Consideraciones Básicas:

La terapia con drogas anticoagulantes es parte fundamental de la profilaxis anti-trombótica en el paciente con cirugía de reemplazo total de cadera⁹, reemplazo total de rodilla⁹, tratamiento a largo plazo de la fibrilación auricular², tratamiento de la tromboembolia pulmonar⁹ y enfermedad isquémica cardíaca⁵. Sin embargo, el beneficio de las drogas tradicionales, como la warfarina, se ve complicado por la necesidad de un estricto control de los tiempos de coagulación (determinar el INR en promedio 2 a 3 veces por semana al inicio del tratamiento) para evitar complicaciones hemorrágicas por sobre-tratamiento o de complicaciones trombóticas por subdosificación¹⁰.

Se estima que los pacientes que utilizan warfarina mantienen INR dentro del rango terapéutico solamente el 64% del tiempo¹⁰. Adicional a esto, existe gran variabilidad en el comportamiento farmacocinético de la warfarina, el cual está influido por la expresión fenotípica del Citocromo P450 2C9 y el Complejo Enzimático de la Vitamina K-epóxido-reductasa¹¹. A esto debemos agregar la consideración de que el consumo de vitamina K en la dieta puede contrarrestar los efectos de los anticoagulantes orales¹⁰ y por lo tanto dificultar el tratamiento. Entre los alimentos con mayor cantidad de vitamina K se encuentran la col, espinaca, brócoli y acelga¹⁰.

El rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa administrado por vía oral. Existe evidencia que respalda su efectividad en trombopprofilaxis⁸, prevención de evento embólicos en pacientes con fibrilación auricular², profilaxis secundaria en eventos coronarios⁵ y tratamiento a largo plazo de tromboembolia pulmonar⁶. Además, los riesgos de hemorragia parecen ser similares en

los pacientes que consumen rivaroxaban comparados con los que utilizan warfarina¹². Es interesante notar que la hemorragia intracraniana y hemorragia fatal fueron menores en el estudio ROCKET en los pacientes con rivaroxaban comparados con el grupo de warfarina (-0.5% vs 0.7% p: 0.02- y -0.2% vs 0.5% p: 0.03- respectivamente)¹⁴.

A pesar de que los tiempos de coagulación, en especial TP pueden prolongarse con el uso de rivaroxaban, en general los cambios no son específicos y no deben utilizarse como prueba de monitoreo durante el tratamiento^{12,13}.

Perfil Farmacológico:

Estructura molecular: (SID [22395270](#)). Derivado de la oxazolidona, emparentado en forma química con el linezolid (antibiótico).

Peso molecular: 435 da

Mecanismo de acción: Inhibidor del factor Xa

Unión a Proteínas: 92%

Biodisponibilidad: 80 a 100%

Vida media: 5 a 9 horas

Volumen de distribución: 50L

Metabolismo y Eliminación: 30 % como metabolitos en orina, 21% como metabolitos en heces. El resto sufre hidrólisis por CYP3A4/5 y CYP2J2. No tiene metabolitos activos.

Dosis: 10, 15, 20 mg cada 24 horas.

Advertencia: No puede ser medida la intensidad de anticoagulación por TP ni TPT. No aplica INR.

FARMACO-EVIDENCIA

| Nivel de evidencia | | Patología/Enfermedad | Conclusión importante del estudio | Cantidad | Año |
|---|-------------|-------------------------------|---|-----------|------|
| Metanálisis | | | | 4 | |
| http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537354.1 | | Fibrilación Atrial | Más efectivo que warfarina, menor riesgo de hemorragia cerebral. | | 2012 |
| http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21198726 | | trombopprofilaxis | Rivaroxaban más efectivo que dabigatran. | | 2011 |
| http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20812009 | | trombopprofilaxis | Rivaroxaban más efectivo que enoxaparina. | 8 ECC | 2010 |
| http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20401953 | | trombopprofilaxis | Rivaroxaban similar a dabigatran en prevención de tromboembolismo venoso. Riesgo de sangrado mayor que enoxaparina. | | 2010 |
| http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17549294 | | trombopprofilaxis | Rivaroxaban mayor seguridad y efectividad que enoxaparina. | 2 ECC | 2007 |
| | | | | | |
| | | | | | |
| Estudios Clínicos Controlados (pubmed) | | | | 38 | |
| http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1112277 | Efectividad | Síndrome Coronario agudo | Reducción del riesgo de muerte. 15,526 pacientes | | 2012 |
| http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113572 | Efectividad | Embolia pulmonar, tratamiento | Igual efectividad que la terapia estándar a largo plazo. 4,833 pacientes. | | 2012 |
| RAM Serias | | Sangrado | Ver referencias | 6 | |

| | | | | | |
|--|-----|----------|--|------------|------|
| OPINIÓN DE EXPERTOS | | | | | |
| | FDA | APROBADO | Profilaxis trombosis venosa. Prevención enfermedad vascular en pacientes con fibrilación auricular. | | 2011 |
| | EMA | APROBADO | Profilaxis trombosis venosa. Prevención enfermedad vascular en pacientes con fibrilación auricular. | | 2011 |
| Total de publicaciones pubmed: "Ribaroxaban título" | | | Total de publicaciones | 228 | |

Referencias:

1. Monografía del producto. XARELTO (rivaroxaban) tablet, film coated BayerJanssen Pharmaceuticals, Inc.<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=10db92f9-2300-4a80-836b-673e1ae91610>
2. [For people with non-valvular atrial fibrillation rivaroxaban is non-inferior to warfarin for preventing stroke or embolism, with no difference in the risk of clinically relevant bleeding.](#)
3. Sherwood M, Piccini JP. Evid Based Med. 2012 Feb 18. [Epub ahead of print]
4. [\[Effect of rivaroxaban on risk of bleeding after total knee arthroplasty\]](#). Li J, Wang J, Li Y, Shi Z. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2011 Nov;25(11):1323-5.
5. [Acute coronary syndromes: Rivaroxaban reduces serious CV events without increasing fatal bleeding in patients with a recent ACS.](#) Mearns BM. Nat Rev Cardiol. 2011 Nov 29;9(1):1. doi: 10.1038/nrcardio.2011.181
6. [Oral rivaroxaban for acute DVT, or long term for VTE, is as effective as enoxaparin followed by a vitamin K antagonist for preventing recurrence, with no increase in bleeding complications.](#) Rosenberg DJ, Ansell J. Evid Based Med. 2011 Oct;16(5):139-40.
7. [Thromboprophylaxis with rivaroxaban or enoxaparin did not differ for major bleeding in knee arthroplasty.](#) Kamphuisen PW. ACP J Club. 2008 Nov-Dec;149(4):6-7
8. [Thromboprophylaxis with rivaroxaban or enoxaparin did not differ for major bleeding or other safety outcomes in hip arthroplasty.](#) Kamphuisen PW. ACP J Club. 2008 Nov-Dec;149(4):6-7
9. Romualdi E, Ageno W. [Oral Xa Inhibitors.](#) Hematol Oncol Clin N Am 24 (2010) 727-737.

10. Valentine K, Hull R. Outpatient Management of Oral Anticoagulation. UpToDate, 2012. http://www.uptodate.com/contents/outpatient-management-of-oral-anticoagulation?source=search_result&search=outpatient+oral+anticoagulation&selectedTitle=1~150
11. Valentine K, Hull R. Therapeutic use of Warfarin. UpToDate, 2012. http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-warfarin?source=search_result&search=warfarin+therapeutic+use&selectedTitle=5~150
12. Rajasekhar A, Berth R, Crowther M. Newer Anticoagulants in Critically Ill Patients. Crit Care Clin 28 (2012) 427-451.
13. Witt D. Optimizing Use of Current Anticoagulants. Hematol Oncol Clin N Am 24 (2010) 717-726.
14. Rocket Study. Rivaroxaban-once daily, oral, direct Factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation. Am Heart J 2010; 159 (3): 340-47,

Editores:

Dr. Luis José Aragón. ljaragon@ufm.edu

Dr. Estuardo Tercero Muxi. etercero@ufm.edu