

FONDAPARINUX: UN NUEVO ANTITROMBÓTICO

Díez A, Hernández M. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete

El fondaparinux (Arixtra®) es un nuevo agente antitrombótico sintético. Para su dispensación se necesita receta médica. Está financiado por el Sistema Nacional de Salud, en régimen de aportación reducida.

INDICACIONES (1)

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Fondaparinux es un agente antitrombótico sintético relacionado con la heparina derivado de polisacáridos polisulfatados de cadena corta, que actúa inhibiendo selectivamente el factor Xa de la cascada de la coagulación. Su actividad antitrombótica proviene de la activación selectiva de la antitrombina III (AT III), potenciando hasta 300 veces el proceso natural de neutralización del Factor Xa. La neutralización de este factor interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos.

FARMACOCINÉTICA (1)

Se absorbe de forma rápida y completa (biodisponibilidad del 100%). Después de una inyección subcutánea de 2,5 mg, la concentración plasmática máxima se obtiene a las 2 horas.

En sujetos ancianos y sanos, la farmacocinética de fondaparinux es lineal en el rango de 2 a 8 mg. Siguiendo la administración de una dosis al día se obtienen los niveles plasmáticos estables después de 3 a 4 días con un incremento de 1,3 veces en la C_{max} y el AUC. Su volumen de distribución es limitado (7 a 11 litros).

No existe evidencia del metabolismo de fondaparinux. La semivida de eliminación es de 17 horas en voluntarios jóvenes sanos y unas 21 horas en voluntarios ancianos sanos, 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave.

Se excreta del 64 al 77 % por vía renal en forma de compuesto inalterado.

EFICACIA CLÍNICA (2-5)

Se han realizado estudios a doble ciego, comparando el fondaparinux únicamente con la enoxaparina.

En un estudio randomizado, doble ciego en el que participaron 1049 pacientes sometidos a cirugía mayor de

rodilla, al 11º día el grupo de fondaparinux (n=626 a 2.5 mg una vez al día y administrado a las 6 horas de la intervención) tuvo una incidencia de tromboembolismo venoso del 12.5% frente al grupo de enoxaparina (30 mg dos veces al día y administrado a las 12-24 horas de la intervención) con una incidencia del 27.8%. La reducción del riesgo fue del 55.2%, (95%IC, 36.2%-70.2%, p < 0.001). Los episodios de hemorragia aparecieron con más frecuencia en el grupo de fondaparinux (p= 0.006), pero no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia de hemorragias que condujeran a la muerte o a reintervenciones.

En un metanálisis de 4 estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego, en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica (n= 7344), se observó que fondaparinux redujo la incidencia de ETV al día 11º (6.8%), comparado con enoxaparina (13.7%) con una reducción del riesgo de 55.2% (95% IC, 45.8-63.1%, p<0.001). Aunque los episodios de sangrado aparecieron con mayor frecuencia con fondaparinux (p= 0.008), la incidencia de hemorragias clínicamente relevantes no difirió en ambos grupos.

No ha demostrado superioridad del fondaparinux frente a enoxaparina en la mortalidad total, embolismo pulmonar fatal o no y trombosis venosa profunda sintomática.

EFEKTOS SECUNDARIOS (1)

- Sanguíneos. Frecuentes: anemia, hemorragia, púrpura, trombocitopenia. Poco frecuentes: trombocitemia.
- Sistema nervioso. Poco frecuentes: vértigo, mareos, cefalea.
- Cardiovasculares. Poco frecuentes: hipotensión.
- Gastrointestinales. Poco frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea.
- Hepatobiliares. Frecuentes: alteración de las pruebas de función hepática.
- Dermatológicos/alérgicos. Poco frecuentes: rash eritematoso, rash, prurito, reacciones en el lugar de la inyección. Excepcionalmente, reacciones alérgicas.
- Generales. Frecuente: edema. Poco frecuentes: fiebre, edema periférico, exudado de la herida

CONTRAINDICACIONES (1)

- Hipersensibilidad conocida a fondaparinux.
- Hemorragia significativa, clínicamente activa.
- Endocarditis bacteriana aguda.
- Insuficiencia renal grave (CLCR < 30 ml/min).

PRECAUCIONES (1)

- Debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo hemorrágico incrementado: peso corporal < 50 kg, CLCr < 50 ml/minuto, insuficiencia hepática grave o déficit de factores de coagulación.
- No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia hepática grave.
- No debe administrarse conjuntamente con agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia.
- En el caso de administración de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural o punción raquídea se pueden formar hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente
- No hay datos clínicos disponibles en mujeres embarazadas, por lo que no se aconseja su uso a menos que sea claramente necesario. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux.
- No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes menores de 17 años.
- Hasta que se disponga de mayor experiencia, se recomienda un control plaquetario basal y otro al final del tratamiento.

INTOXICACIONES (1)

Dosis superiores a la pauta recomendada pueden incrementar el riesgo de hemorragia.

Una sobredosis acompañada de complicaciones hemorrágicas debe conllevar la suspensión del tratamiento y buscar el agente causal. Debe considerarse iniciar un tratamiento apropiado como la hemostasia quirúrgica, transfusión sanguínea, transfusión de plasma fresco, plasmáferesis ya que no se dispone de antídoto específico.

INTERACCIONES (1)

Anticoagulantes orales (warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux.

Si el tratamiento preventivo va a continuar con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux. Si es necesario continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con fondaparinux debe continuar hasta que se alcance el valor INR deseado.

POSOLOGÍA (1)

2,5 mg una vez al día, administrado postoperatoriamente por inyección subcutánea. La dosis inicial debe administrarse 6 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia. El tratamiento debe continuar durante 5-9 días. No se ha establecido la eficacia y seguridad durante un período superior a 9 días.

CONCLUSIONES

- Fondaparinux parece ser más efectivo que la enoxaparina en prevenir el tromboembolismo venoso postoperatorio.
- No parece ser superior a la enoxaparina ante la mortalidad total, embolismo pulmonar fatal o no y trombosis venosa profunda sintomática.
- Los efectos adversos son similares en ambos fármacos.
- Se debe tener precaución en la administración en ancianos, insuficiencia renal y pacientes con bajo peso corporal.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica fondaparinux: *Arixtra*®, Sanofi-Synthelabo, marzo 2002.
2. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux Compared with Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Elective Major Knee Surgery. *N Engl J Med* 2001; 345 (18): 1305-10.
3. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162 (16): 1806-8.
4. Fondaparinux. *Prescrire international* 2003; 12(63):3-5.
5. Fondaparinux (*Arixtra*), a new anticoagulant. *Med Lett* 2002; (44): 43-44.

Tabla 1. Coste de fondaparinux vs enoxaparina.

Principio activo	Fondaparinux (<i>Arixtra</i> ®)	Enoxaparina (<i>Clexane</i> ®, <i>Decipar</i> ®)
Posología	2.5mg/día sc	40mg /día sc
Coste diario	14.15 €	5.24€
Coste/tto de 7 días	99.5 €	36.68 €

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Díez de Celis C, González Gero M^a Y, Lloret Callejo M^a A, Montero Fernández M^a J, Muñoz Gavilán A, Muñoz Carreras M^a I, Pérez Rodríguez I, Ventura López P.

Colaboración: Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

Dirección de Correo: Purificación Ventura López: Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-44.00.29. e-mail: pventura@sescam.org

Edita SESCAM: Gerencias de Atención Primaria de: Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

I.S.S.N.: 1576-2408 - D.L.: GU-141-2000 - NIPO: 352-00-029-6