

Ficha de Evaluación Terapéutica

Nº 3 - 2003

FONDAPARINUX

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La actividad antitrombótica es consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediado por la antitrombina III (ATIII). La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos¹. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

INDICACIÓN

Fondaparinux está indicada en la prevención de episodios 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 cadera¹.

EFICACIA CLÍNICA

Fondaparinux es eficaz en la prevención de ETV como trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal y embolismo pulmonar (EP) en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica de las extremidades inferiores como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera. En los ensayos clínicos controlados en fase II y III, en los que se han estudiado más de 8.000 pacientes, se comparó la administración de 2,5 mg de fondaparinux una vez al día, iniciada 6-8 horas después de la intervención, con la administración de 40 mg de enoxaparina, una vez al día, iniciada 12 horas antes de la intervención, o 30 mg 2 veces al día iniciada de 12-24 horas tras la intervención. En un metanálisis de cuatro estudios^{2,3,4,5}, la utilización de fondaparinux se asoció con una disminución significativa en la incidencia de ETV del 55,2% [IC al 95% (45,8%-63,1%) $p < 0,001$] evaluada hasta el día 11 tras la intervención, independientemente del tipo de cirugía establecida⁶.

El criterio de evaluación principal en los estudios que presenta fondaparinux siempre es un criterio combinado, en el que se recogen las EP sintomáticas fatales y no fatales y las flebografías positivas recogidas de forma sistemática en todos los pacientes presentaron o no síntomas de tromboembolismo. En ninguno de estos ensayos se ha mostrado superioridad estadísticamente significativa de fondaparinux frente a enoxaparina cuando se consideran variables con mayor pertinencia clínica como son mortalidad global, EP, mortales o no y TVP sintomáticas⁷.

En uno de los ensayos, en pacientes con intervención para la colocación de prótesis de cadera, con enoxaparina aparecieron menos accidentes tromboembólicos venosos sintomáticos que con fondaparinux y esta disminución fue significativa (0,9% en el grupo fondaparinux y 0,1% en el grupo enoxaparina $p = 0,0062$)⁴. Así mismo si se agrupan los datos de los

cuatro estudios aquí recogidos hay una reducción del riesgo de sufrir ETV sintomáticos del 47% en los pacientes que reciben enoxaparina (diferencias no significativas)⁸.

Las TVP asintomáticas que aparecen después de la cirugía ortopédica, desaparecen en general sin complicación incluso en ausencia de tratamiento⁹. Si bien se desconoce la trascendencia clínica exacta que pueden tener a largo plazo los episodios no sintomáticos, la mayoría de los trombos detectados por métodos de cribado de la TVP no son clínicamente relevantes¹⁰. No obstante algunos autores afirman que los pacientes con ETV no sintomáticos que reciben tratamiento anticoagulante al detectarse por flebografía un episodio tromboembólico, tendrían menos complicaciones posteriores¹¹.

Una de las cuestiones importantes es el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. Sin embargo el seguimiento a 49 días de los pacientes tratados no reveló ninguna ventaja en cuanto a la disminución de ETV sintomáticos, TVP sintomática y EP fatal o no del grupo fondaparinux frente a enoxaparina¹².

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea. La dosis debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia. No se ha establecido la eficacia y seguridad del tratamiento con fondaparinux durante un periodo superior a 9 días. En caso de que se considere un tratamiento anticoagulante prolongado, debería administrarse al paciente un tratamiento para el que exista experiencia a largo plazo¹.

EFECTOS ADVERSOS¹

Los efectos adversos al igual que con las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son:

- Frecuentes (1-10%): hemorragias, anemia, trombocitopenia, púrpura, edema y alteración de los test de función hepática.
- Poco frecuentes (0,1-1%): trombocitemia, vértigos, mareos, náuseas, vómitos, fiebre, edema periférico.

De la especificidad que muestra en su mecanismo de acción fondaparinux cabría esperar que el riesgo hemorrágico con fondaparinux fuera menor que con las HBPM. Esta hipótesis no se ha confirmado, al contrario, en uno de los ensayos las hemorragias graves han sido mayores en el grupo fondaparinux que en el grupo enoxaparina y en otro eran las hemorragias leves las más frecuentes en el grupo fondaparinux^{2,3}.

En estos ensayos la incidencia de hemorragias graves ha estado correlacionada con el grado de insuficiencia renal y mantenía una relación inversa con el peso de los pacientes. Así mismo el riesgo hemorrágico grave aumentó con la edad.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Fondaparinux solo puede administrarse por vía subcutánea. No se debe administrar por vía intramuscular. Está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida a fondaparinux o a alguno de sus excipientes
- Hemorragia significativa, clínicamente activa
- Endocarditis bacteriana aguda
- Insuficiencia renal grave ($Cl_{creat} < 30$ ml/min)

Debe administrarse con precaución en insuficiencia renal moderada y no es necesario ajustar la dosis en insuficiencia hepática, aunque debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, debido al déficit y factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico. Debe tenerse también especial precaución en pacientes con peso corporal < 50 Kg y pacientes con más de 75 años.

CONCLUSIONES

Fondaparinux es igual de efectivo que enoxaparina a la hora de prevenir la mortalidad total, embolias pulmonares y las trombosis venosas profundas sintomáticas. Los datos aparecidos en los estudios publicados que hablan de reducciones en el riesgo relativo de sufrir un ETV deben tomarse con pre-

caución ya que el punto final de valoración en todos ellos incluía los ETV detectados por flebografía, fueran o no sintomáticos. De momento se desconoce la trascendencia exacta que a largo plazo tiene la aparición de ETV asintomáticos y serían necesarios estudios que valorasen su verdadera significación. Si a esto añadimos el incremento en el riesgo de sangrado que se ha visto con fondaparinux podemos concluir que en principio siguen siendo de elección en profilaxis de cirugía mayor ortopédica las HBPM. Cuando se analizan los datos después de 49 días de seguimiento, la incidencia de ETV sintomática, TVP y EP fatal o no, sigue siendo la misma con fondaparinux que con enoxaparina. Si la eficacia en términos de reducción de episodios clínicamente relevantes es la misma, y el riesgo de sangrado está incrementado es difícilmente argumentable su utilización de una forma generalizada.

ESPECIALIDADES COMERCIALIZADAS CON FONDAPARINUX

| Nombre Registrado | Presentación | Precio (€) |
|-------------------|--|------------|
| Arixtra® | 2,5 mg/0,5 ml 10 jeringa precargada | 141,50 |

| Principio Activo | Dosis Habitual en Paciente Riesgo | Coste Diario (€) |
|------------------|-----------------------------------|------------------|
| Fondaparinux | 2,5 mg c/24 h | 14,15 |
| Enoxaparina | 40 mg c/24 h | 4,38 |

| TIPO | CLASIFICACIÓN DEL POTENCIAL TERAPÉUTICO |
|------|---|
| C | NULA O MUY PEQUEÑA MEJORA TERAPÉUTICA |

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Arixtra®. Laboratorio Sanofi-Synthelabo.
2. Eriksson BI et al. Fondaparinux compared with enoxaparinux for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1298-1304.
3. Bauer KA et al. Fondaparinux compared with enoxaparinux for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1305-1310.
4. Turpie AGG et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparinux for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359:1721-26.
5. Lassen MR et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparinux for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359: 1715-20.
6. Turpie AG et al. Fondaparinux vs Enoxaparinux for the Prevention of Venous Thromboembolism in Major Orthopedic Surgery. *Arch Intern Med* 2002;162:1833-40.
7. Fondaparinux en prévention des embolies pulmonaires: pas mieux qu'un HBPM. *Rev Prescr* 2002; 22: 652-655.
8. Vormfelde SV. Enoxaparinux or fondaparinux for thrombosis prevention after orthopaedic surgery. (letter to ed). *Lancet* 2002; 360:1701-1702.
9. Prévention primaire des embolies pulmonaires. *Rev Prescr* 2002; 22: 440-449.
10. Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119:132S-175S.
11. Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. *Lancet* 2002; 359: 1710-11.
12. Food and Drug Administration – Center for drug evaluation and research “Application number 21-345 – fondaparinux – Memorandum” 19 July 2001: 23 pages.

Información:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas
Pza. de la Paz, s/n, 4ª planta
31002 PAMPLONA
Tel.: 948 429 047
Fax: 948 429 010