

# Evaluación de la respuesta a rivaroxabán de dos pruebas básicas de coagulación en tres binomios equipo/reactivo

Q.F. Elizabeth López\*, Dra Q.F. Ana María Lena\*, Lic. Datevig Attarian\*\*, Lic. Nora Motta\*\*, Lic. Gabriela Huelmo\*\*, Dra. Ana María Otero\*\*\*

\* Profesoras Adjuntas de la Cátedra de Análisis Clínicos, Facultad de Química.

\*\*Licenciada en Laboratorio.\*\*\*Profesora Agregada de la Cátedra de Hematología, Facultad de Medicina.

Facultad de Química, Cátedra de Análisis Clínicos, Universidad de la República.

Laboratorio Central del Hospital Maciel. CEAHT - Centro especializado en afecciones de Hemostasis y Trombosis.

**Resumen:** El Rivaroxabán es un nuevo anticoagulante oral que no requiere monitoreo salvo situaciones especiales. Si bien lo más adecuado es determinar anti-Xa para su cuantificación exacta, se ha sugerido el Tiempo de Protrombina (TP) o Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT) para situaciones de emergencia, por su facilidad de acceso.

En la presente investigación se ha evaluado la respuesta del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) a diferentes concentraciones de Rivaroxabán en tres binomios equipo/reactivo.

Se concluyó que para dos de los binomios el TP es más sensible y para otro de los binomios en cambio, es más sensible el APTT.

Es importante por tanto, que cada laboratorio verifique la respuesta de sus pruebas básicas de coagulación al Rivaroxabán.

**Palabras clave:** Nuevos anticoagulantes orales, monitoreo, Rivaroxabán, pruebas básicas de coagulación

**Abstract:** The Rivaroxaban is a novel oral anticoagulant that does not require monitoring unless special situations. In spite of being advisable to determine anti-Xa for accurate quantification of Rivaroxaban, it has been suggested Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) for emergencies, because of their accessibility.

This research evaluated the responsiveness of the prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) at different concentrations of Rivaroxaban, in three equipment/reagents binomials.

It was concluded that PT responsiveness is better for two of the binomial. However APTT is better for the other.

It is important, therefore, that each laboratory checks the responsiveness of basic coagulation tests to Rivaroxaban.

**Keywords:** New oral anticoagulants, monitoring, rivaroxaban, basic coagulation tests

## Introducción

El Rivaroxabán es un nuevo anticoagulante oral que actúa inhibiendo al factor X de la coagulación, aprobado para trombotprofilaxis en cirugía ortopédica y tratamiento de fibrilación auricular o trombosis venosa profunda<sup>(1, 2, 3)</sup>.

Se utiliza a dosis fijas una o dos veces al día hasta 30 mg máximo<sup>(8)</sup>. Para una dosis de 20 mg/día a las 2 horas (pico) la concentración de Rivaroxabán es de 215 ng/mL (22-535) y a las 24 h (valle) es de 32ng/mL (6-239)<sup>(1)</sup>.

Sus ventajas respecto a otros anticoagulantes son la administración oral y el no requerimiento de monitoreo salvo situaciones especiales como insuficiencia renal, interacción de drogas o acumulación de drogas en tratamientos crónicos, sangrados, peso extremo, sospecha de sobredosis o no cumplimiento, y en caso de una

cirugía de urgencia, en cuyo caso puede ser necesario su control por el laboratorio<sup>(4, 5, 6)</sup>.

Si bien el SSC de ISTH (*Subcomité de estandarización de Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis*) recomienda un test específico para su cuantificación exacta como el test anti -Xa, sugiere el Tiempo de Protrombina (TP) para situaciones de emergencia, por su facilidad de acceso<sup>(7)</sup>. Otras referencias sugieren Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT) como más adecuado<sup>(5, 6)</sup>.

## Objetivo del estudio

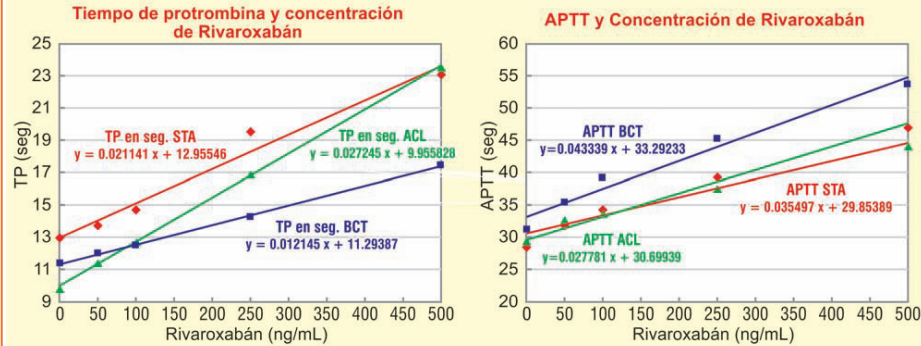
Evaluar la respuesta del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) a diferentes concentraciones de Rivaroxabán en tres binomios equipo reactivo.

Se entiende por binomio la conjunción de un equipo reactivo dependiente y los reactivos correspondientes.

E-mail: analena@adinet.com.uy

**Tiempo de protombina y concentración de rivaroxabán**

Tabla 1



Rivaroxabán ng/mL	TP promedio de 3 determinaciones en seg.			Rivaroxabán ng/mL	APTT promedio de 3 determinaciones en seg		
	BCT	STA	ACL		BCT	STA	ACL
0	11,3	12,9	9,8	0	31,2	28,4	29,7
50	11,9	13,7	11,4	50	35,5	32,3	32,5
100	12,5	14,7	12,7	100	39,4	34,0	34,1
250	14,3	19,5	16,9	250	45,5	39,5	37,9
500	17,4	23,0	23,5	500	53,9	47,1	44,3

**La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud**

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

**Secciones**

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: [www.farmanuario.com](http://www.farmanuario.com)  
[tendencias@farmanuario.com](mailto:tendencias@farmanuario.com)

**Metodología**

- Se prepararon calibradores de 0, 50, 100, 250 y 500 ng/mL incorporando a un pool de plasma normal una solución de rivaroxabán en dimetilsulfóxido al 7%. Para ello se preparó una solución stock de 25 ug/mL = 25000 ng/mL, con 20 mg de Rivaroxabán disueltos en 56 mL de DMSO 7%, tomando 7 mL de esa solución y llevándola a 100 mL de H2O. Se prepararon los calibradores 50, 100, 250 y 500 ng/mL utilizando la solución stock y el pool (3).
- Se determinó por triplicado TP y APTT en segundos en diferentes equipos:
  1. marca ACL TOP fabricado por Instrumentation Laboratory,
  2. marca STA Compact fabricado por Stago y
  3. marca BCT fabricado por Siemens, y se graficó vs. concentración de rivaroxabán. (Ver Figura 1).
- Se aplicó el test de Friedman para determinar si existe equivalencia entre los distintos binomios.
- A partir del gráfico obtenido de TP y APTT versus concentración de rivaroxabán, se determinó el valor de TP y APTT para una concentración de rivaroxabán de 215 y 32 ng/mL, que corresponden a pico y valle para una dosis de 20 mg /día según bibliografía (1).
- Se determinó TP y APTT a tres pacientes que recibían Rivaroxabán, estimándose su concentración plasmática a partir de las curvas obtenidas.

**Bibliografía**

1. Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxabán has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxabán-treated patients: results of an in vitro study. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 226-8.
2. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, Strandberg K, Lindahl TL. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxabán on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost*. 2011 Jan;9(1):133-9.
3. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Flem LL, Guinet C, Gourmelin Y, Martinoli JL. Evaluation of the prothrombin time for measuring rivaroxabán plasma concentrations using calibrators and controls: results of a multicenter field trial. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012 ;18(2):150-8.
4. Tripodi A. The Laboratory and the New Oral Anticoagulants. *Clinical Chemistry* 2013; 59(2):353-362.
5. Eby C. Novel anticoagulants and laboratory testing. *Int J Lab Hematol* 2013;35:262-268.
6. Helin TA, Pakkanen A, Lassila R, Joutsu-Korhonen L. Laboratory Assessment of Novel Oral Anticoagulants: Method Suitability and Variability between Coagulation Laboratories. *Clin Chem* 2013;59 (5): 807-814.
7. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring Oral Direct Inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan 24. doi: 10.1111/jth.12149. [Epub ahead of print].
8. Guía de prescripción para Xarelto® Página 3 Consultado en: [http://www.anticoagulacion-oral.es/html/downloads/Physicians\\_guide.pdf](http://www.anticoagulacion-oral.es/html/downloads/Physicians_guide.pdf)

**Resultados**

Se obtuvo respuesta lineal para APTT y TP en segundos versus concentración de Rivaroxabán, aplicándose recta de regresión lineal, no utilizándose TP en porcentaje porque en dicho caso la respuesta no fue lineal.

La diferencia entre los binomios es estadísticamente significativa (p<0,05) para APTT, no así para TP.

Valores de Referencia en segundos	BCT	STA	ACL
APTT	26 - 36	30 - 40	30 - 40
TP	10 - 13	12 - 15,4	10 - 14,2

Para STA compact y ACL TOP se confirmó lo dicho en recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH) que el TP es más sensible, considerando sensibilidad la mayor variación que se produce en el TP frente a una variación en la concentración de rivaroxaban, lo que se pone de manifiesto en una pendiente mayor del gráfico.

Para BCT, en cambio, es más sensible el APTT.

Los tiempos obtenidos, en segundos, para las concentraciones de Rivaroxabán en las concentraciones estimadas pico (215ng/mL) y valle (32 ng/mL), para cada test son:

PICO	BCT	STA	ACL
APTT (seg)	42.5	37.5	36.7
TP (seg)	13.9	17.5	15.8
VALLE	BCT	STA	ACL
APTT (seg)	34.7	31.0	31.6
TP (seg)	11.7	13.6	10.8

Los 3 pacientes analizados dieron resultados (en concentración de Rivaroxabán, ng/mL) acordes a lo esperado, o sea en los rangos (22-535ng/mL para el pico y 6-239 ng/mL para el valle) y concordantes entre sí en ACL TOP y STA compact, calculados en función de la curva obtenida con TP.

	Paciente 1 (en el valle)	Paciente 2 (en el pico)	Paciente 3 (en el pico)
ACL(ng/mL)	42	295	174
STA(ng/mL)	45	320	149
BCT(ng/mL)	107	594	462

**Conclusiones**

Se deduce que es importante que cada laboratorio verifique la respuesta de sus pruebas básicas de coagulación al Rivaroxabán, corroborándose en dos de los equipos lo expresado en las recomendaciones de la ISTH respecto al mejor desempeño del TP para el control del Rivaroxabán.

Recibido: 17 febrero 2014  
Aprobado: 29 abril 2014