



REVISIÓN

Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento del tromboembolismo venoso: análisis crítico de los resultados clínicos



J.A. Páramo*, A. Alfonso y R. Lecumberri

Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 2 de junio de 2014; aceptado el 30 de julio de 2014

Disponible en Internet el 7 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Tromboembolismo venoso;
Dabigatrán;
Rivaroxabán;
Apixabán;
Edoxabán

KEYWORDS

Venous thromboembolism;
Dabigatran;
Rivaroxaban;
Apixaban;
Edoxaban

Resumen El tratamiento tradicional del tromboembolismo venoso ha consistido en la administración de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular por vía parenteral, seguida de antagonistas de la vitamina K. En los últimos años se han realizado estudios clínicos con nuevos anticoagulantes orales que inhiben selectivamente la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán), habiendo demostrado una eficacia similar o superior al tratamiento estándar, sin requerir monitorización y, en algunos casos, sin precisar anticoagulación parenteral. Sin embargo, existen algunas limitaciones derivadas del diseño de los estudios, las características de los pacientes y los esquemas terapéuticos, que aconsejan una aproximación individualizada en el tratamiento del tromboembolismo venoso empleando los nuevos anticoagulantes orales.

© 2014 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism: Critical analysis of clinical trials

Abstract The standard treatment of venous thromboembolism has been the use of parenteral unfractionated or low molecular weight heparin, followed by oral vitamin K antagonists. New oral anticoagulants that selectively inhibit coagulation proteins such as thrombin (dabigatran) and factor Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) have shown to be effective alternative treatments in venous thromboembolism patients in clinical trials, without requiring routine parenteral anticoagulation. However, these studies have a number of limitations relating to the patient enrollment and study design. All these factors will need to be considered when deciding which of the new oral anticoagulants to use in individual patients.

© 2014 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: japaramo@unav.es (J.A. Páramo).

Introducción

La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son 2 manifestaciones del tromboembolismo venoso (TEV) que constituyen un grave problema de salud pública y conllevan una elevada morbimortalidad¹. El TEV afecta a más de 1.000.000 personas cada año en Europa y 600.000 en EE. UU. El número de muertes anuales relacionadas con el TEV también es considerable, aproximadamente 540.000 y 300.000 en Europa y EE. UU., respectivamente². Además, la morbilidad también es importante, ya que los pacientes con un episodio de TEV sintomático presentan un riesgo elevado de recurrencia, que persiste largo tiempo³.

Durante más de 60 años el tratamiento estándar del TEV ha sido heparina por vía parenteral seguida por antagonistas orales de la vitamina K (AVK, por ejemplo, Sintrom®, warfarina), que consiguen una reducción del 82% del riesgo de recurrencia^{4,5}. Sin embargo, este régimen es complejo de instaurar en la práctica clínica y presenta numerosas limitaciones; por ejemplo, la heparina no fraccionada, la de bajo peso molecular y el fondaparinux requieren administración parenteral, mientras que los AVK tienen un inicio lento de acción, requieren monitorización regular de los valores del índice normalizado internacional y presentan numerosas interacciones con fármacos y alimentos⁶. Estas limitaciones hacen que el tratamiento del TEV sea complicado y afecte negativamente la calidad de vida de los pacientes.

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales (NACO) que incluyen inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y de la trombina (dabigatrán), que actúan directamente sobre factores de coagulación, no requieren monitorización de laboratorio y presentan escasas interacciones farmacológicas⁷⁻⁹.

Resultados de estudios clínicos con nuevos anticoagulantes orales en el tromboembolismo venoso

Los principales resultados con NACO en el tratamiento de la fase aguda y en la prevención secundaria de TEV se muestran en las [tablas 1 y 2](#).

Fase aguda del tromboembolismo venoso

El estudio RE-COVER I comparó heparina/dabigatrán 150 mg 2 veces al día con heparina/warfarina en la prevención de TEV recurrente o fatal y demostró que el primer régimen fue no inferior a heparina/warfarina ($p < 0,001$)¹⁰. Dabigatrán se asoció, además, con una menor incidencia de hemorragias mayores o clínicamente relevantes. El estudio RE-COVER II, con un diseño similar al anterior, confirmó la eficacia de dabigatrán en el tratamiento de la fase aguda del TEV demostrando no inferioridad y menor riesgo hemorrágico que heparina/warfarina¹¹. Se han obtenido resultados similares con rivaroxabán comparado con enoxaparina/warfarina, tanto en trombosis venosa profunda proximal sintomática (EINSTEIN-DVT) como en embolismo pulmonar (EINSTEIN-PE). Ambos estudios encontraron que rivaroxabán fue no inferior a enoxaparina/VKA en la prevención de TEV recurrente^{12,13}. Asimismo, rivaroxabán se

asoció con una incidencia similar de hemorragia mayor o clínicamente relevante, e incluso en el EINSTEIN-PE la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue inferior a la terapia estándar¹³. El estudio AMPLIFY demostró que apixabán fue no inferior a la terapia convencional con enoxaparina/warfarina, y se asoció con un riesgo significativamente menor de complicaciones hemorrágicas mayores o clínicamente relevantes¹⁴. Finalmente, el estudio Hokusai-VTE demostró que edoxabán fue no inferior a warfarina en la prevención de TEV sintomático recurrente, y se asoció con una significativa reducción de complicaciones hemorrágicas mayores o clínicamente relevantes en relación con warfarina en análisis realizado a los 12 meses^{15,16}. En un 17,5% de la población se ajustó la dosis (de 60 a 30 mg), y entre aquellos con dosis ajustada, la incidencia de TEV recurrente fue de un 3% en el grupo de edoxabán y de un 4,2% en el grupo de warfarina (odds ratio 0,73, intervalo de confianza 95% 0,42-1,26).

Prevención secundaria del tromboembolismo venoso

La duración del tratamiento del TEV no se ha establecido con precisión porque el beneficio sobre la prevención de la recurrencia debe estar equilibrado con el posible riesgo hemorrágico. La duración va a depender, además, del carácter transitorio o idiopático del episodio trombótico. Si bien clásicamente se han empleado AVK en el tratamiento a largo plazo, estudios recientes empleando NACO (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) parecen ofrecer resultados prometedores.

El estudio RE-MEDY¹⁷ comparó dabigatrán con warfarina durante 6 a 36 meses tras el tratamiento inicial del TEV. Dabigatrán mostró no inferioridad en la incidencia de TEV recurrente, sintomático o fatal, pero con una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas, si bien en el grupo de dabigatrán se observó una tasa más elevada de síndromes coronarios en relación con warfarina ($p = 0,02$). El estudio RE-SONATE comparó dabigatrán con placebo durante 6-18 meses tras el tratamiento inicial. La rama de tratamiento a largo plazo fue significativamente más eficaz ($p < 0,001$) en la prevención de TEV sintomático, recurrente y mortalidad; sin embargo, el tratamiento se asoció con una mayor incidencia de hemorragias mayores o clínicamente relevantes¹⁷. El estudio EINSTEIN-Extension¹² demostró que rivaroxabán durante 6-12 meses tras el tratamiento inicial se asoció con una reducción significativa de TEV recurrente en comparación con placebo ($p < 0,001$), aunque también se observó un aumento significativo de hemorragias mayores o clínicamente relevantes ($p < 0,001$). En el estudio AMPLIFY-Extension se analizaron 2 dosis de apixabán (5 y 2,5 mg), y ambas fueron superiores al placebo en la prevención de TEV ($p < 0,001$), con una tasa de hemorragia similar¹⁸. La incidencia de hemorragia mayor o clínicamente relevante fue de 2,7% en el grupo placebo, 4,3% para apixabán 5 mg y 3,2% para apixabán 2,5 mg. En conjunto, los resultados de los estudios RE-SONATE, EINSTEIN-Extension y AMPLIFY-Extension evidencian que los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento prolongado con estos agentes, ya que reducen en hasta un 80% la recurrencia de TEV, con un ligero aumento del riesgo hemorrágico en relación con los AVK. Sin

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2867565>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2867565>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)