

AVANCES RECIENTES EN EL TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO: EL PAPEL DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES NO ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (NOACS)



Dr. Alexander Cohen

Médico Consultor
Departamento de Medicina Hematológica
Hospital Guy y St. Thomas, NHS Trust
Londres, Reino Unido

- El tromboembolismo venoso (TEV), incluyendo la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a largo plazo¹
- La relativa seguridad y facilidad de administración de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOACs) los hacen preferibles a las opciones convencionales para el tratamiento agudo y a largo plazo del TEV^{1,2}
- Se están recogiendo datos contemporáneos para avanzar en la comprensión de las diferencias entre los NOACs para el manejo del TEV¹

En la última década, el uso generalizado de los NOACs ha llevado a profundas mejoras en el manejo de las enfermedades tromboembólicas. Los estudios clínicos que investigan el tratamiento agudo, a largo plazo y prolongado del TEV han demostrado que los NOACs superan varias de las limitaciones de los anticoagulantes tradicionales, a la vez que demuestran la superioridad, o al menos la no inferioridad, de esos agentes.^{1,2} En general, los NOACs tienen un perfil de sangrado más favorable que la heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (HBPM) y los antagonistas de la vitamina K (AVK).^{2,3} Además, los pacientes que toman NOACs se benefician de la conveniencia de la administración oral y de evitar la vigilancia intensiva necesaria para otros tipos de anticoagulación.⁴ Si bien ya existen evidencias sustanciales y crecientes de los NOACs en numerosas indicaciones, hay una relativa escasez de estudios que evalúen directamente un NOAC en el contexto de la trombosis asociada al cáncer (TAC), un área particularmente difícil para recopilar datos y manejar los pacientes.

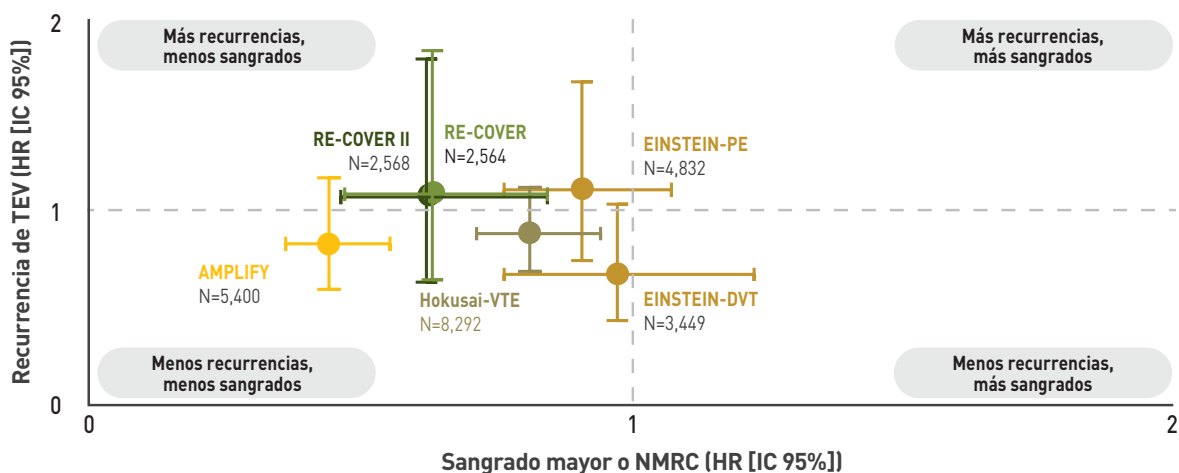
Los NOACs vs HBPM/AVK en TEV

Las dos consideraciones principales con un anticoagulante en el TEV son el riesgo de recurrencia y el sangrado inducido

por el anticoagulante. En un análisis combinado de los principales estudios de cada uno de los NOACs (apixabán, rivaroxabán, edoxabán y dabigatrán) en el tratamiento del TEV agudo, hubo en general un menor riesgo de sangrado mayor en el tratamiento de NOAC versus AVK (riesgo relativo [RR] 0.61; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.45 – 0.83; $p < 0.002$). Se observaron resultados similares para los riesgos de sangrado intracraneal, sangrado fatal y sangrado no mayor clínicamente relevante (NMCR), sin un aumento significativo en las tasas de recurrencia de TEV.²

Por ejemplo, en el estudio aleatorio y doble ciego del Apixabán para el Tratamiento Inicial de la Embolia Pulmonar y la Trombosis Venosa Profunda como Terapia de Primera Línea (AMPLIFY), un régimen de dosis fija de apixabán oral únicamente fue tan eficaz como el tratamiento convencional consistente en enoxaparina seguida de warfarina y se asoció con una reducción clínicamente relevante del 69% del sangrado mayor (RR 0.31; IC del 95%: 0.17 – 0.55; $p < 0.001$ para la superioridad).³ En un subanálisis de este estudio que examinaba la recurrencia del TEV y el sangrado, no hubo un exceso de riesgo de recurrencia temprana del TEV con apixabán.⁵

Figura 1. Recurrencia del TEV y tasas de sangrado mayor o NMRC en estudios de TEV que compararon los NOACs con la HBPM y los AVKs¹



IC, intervalo de confianza; NMRC, no mayor relevante clínicamente; HR, índice de riesgo; HBPM, heparina de bajo peso molecular; NOACs, anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; AVK, antagonistas de la vitamina K; TEV, tromboembolismo venoso.

Adaptado de Cohen AT, Imfeld S, Rider T. *Adv Ther* 2014;31:473–493. La figura no representa comparaciones directas frente a frente y como tal no puede ser usada para inferir la superioridad o inferioridad de cualquier NOAC con respecto a otro.

Recurrencia del TEV y efectos a largo plazo entre los NOACs

Hasta la fecha, el tratamiento con NOACs en general tiene ventajas aparentes sobre el tratamiento con HBPM/AVK; sin embargo, se está investigando si hay evidencia para distinguir entre los NOACs en este entorno. Aunque todavía no existen estudios de comparación directa, las evidencias de otras indicaciones de los NOACs han sugerido el uso preferencial de algunos agentes en esos contextos. En el TEV, los datos de AMPLIFY sugieren que el apixabán tiene un riesgo de sangrado relativamente bajo sin aumentar el riesgo de recurrencia frente a enoxaparina seguida de warfarina (Figura 1).¹

A pesar de la falta de datos de estudios clínicos comparativos, algunas pruebas del mundo real sugieren que los NOACs pueden tener diferentes perfiles de riesgo en el TEV. Por ejemplo, un reciente metaanálisis de los estudios del mundo real que comparaban apixabán con rivaroxabán, mostró que los eventos hemorrágicos mayores y menores eran significativamente menores en los pacientes que recibían apixabán (RR 0.73; IC del 95%: 0.58 – 0.93; p=0.010).⁶ Estudios de extensión controlados por placebo (es decir, ~12 a 18 meses) de apixabán, dabigatrán y rivaroxabán mostraron una eficacia sostenida en la prevención de la recurrencia de TEV en todos los grupos tratados con NOAC. Las tasas de sangrado mayor fueron del 0.3% para dabigatrán, de 0.7% para rivaroxabán frente a placebo (0%), mientras que la tasa de sangrado mayor en el grupo de 2.5 mg de apixabán BID fue de 0.2% frente a placebo (0.5%).^{1,7} Aunque estas cifras no deben compararse directamente, son indicativas de futuras direcciones de investigación y han dado lugar a cambios en las guías de la práctica clínica. Por ejemplo, en las guías para el diagnóstico y el manejo de TEV del año 2020 del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención del Reino Unido (NICE) se distingue el apixabán entre los NOACs como “la opción más costo-efectiva porque produce menos sangrados”.⁴

El tratamiento de la TAC

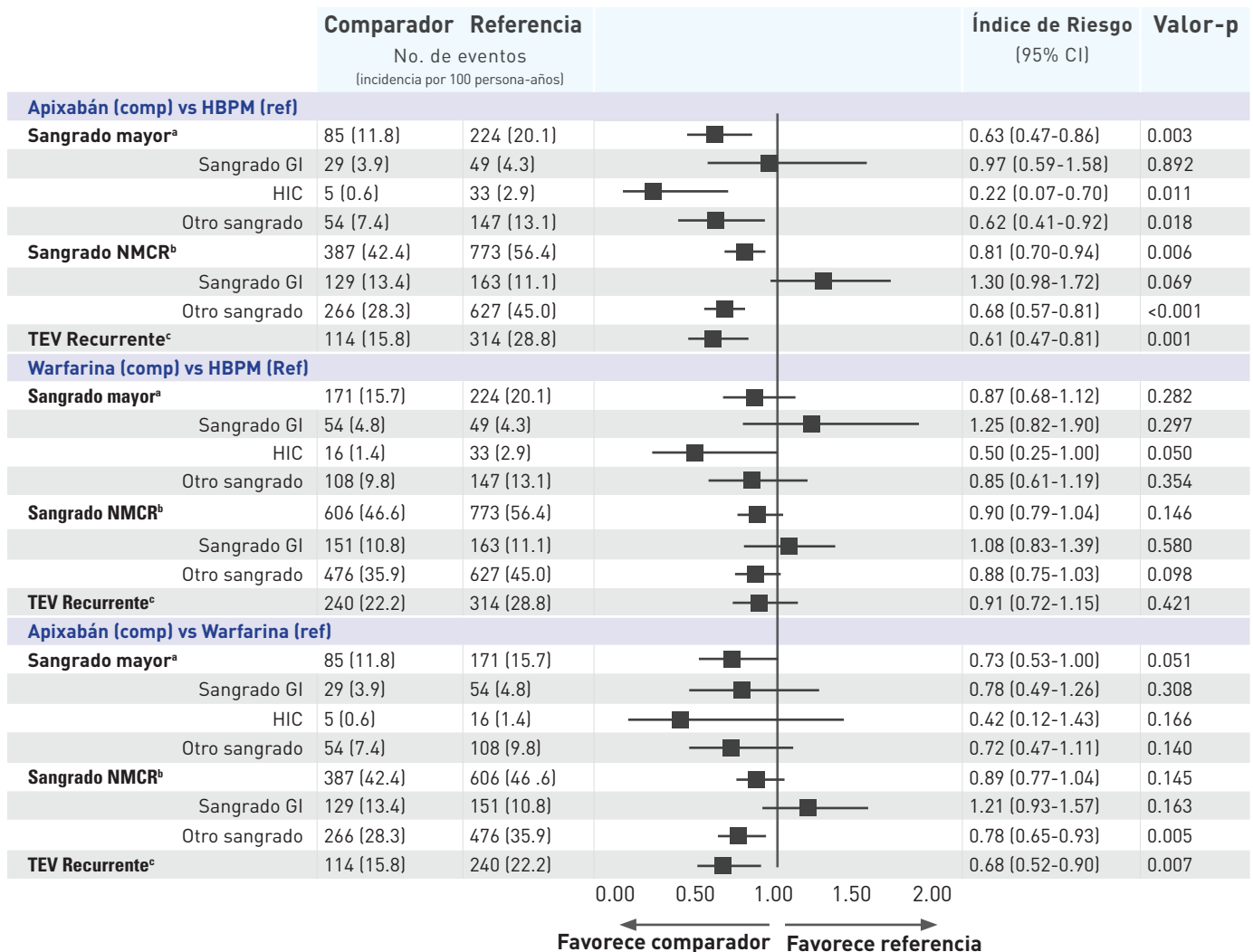
La patogénesis de la TAC es multifactorial y puede ser secundaria a varios factores. Estos incluyen la inmovilidad, el daño endotelial inducido por la quimioterapia y la cirugía y un estado de hipercoagulabilidad inducido por el cáncer, que se debe a la activación de la vía de coagulación, la inducción de respuestas inflamatorias y la inhibición de la actividad fibrinolítica.⁸

Un reciente metaanálisis de estudios que evaluaban las opciones de anticoagulación para la TAC mostró que edoxabán y rivaroxabán eran más eficaces que la HBPM para prevenir la recurrencia de TEV, con un riesgo pequeño aunque significativamente incrementado para hemorragias mayores y de NMCR.⁹ Por lo tanto, las guías de práctica clínica han recomendado que el riesgo de sangrado, el tipo de cáncer, las posibles interacciones medicamentosas y la preferencia de los pacientes deben considerarse en conjunto al seleccionar la terapia anticoagulante para los pacientes con cáncer.^{4,10}

La primera evidencia directa de estudio clínico de apixabán en la TAC se ha generado recientemente en el estudio multinacional, aleatorio, iniciado por el investigador, abierto y de no inferioridad, Apixabán para el Tratamiento de la Tromboembolismo Venoso en Pacientes con Cáncer (CARAVAGGIO). En CARAVAGGIO, se demostró que apixabán no es inferior a dalteparina subcutánea (índice de riesgo [CR] 0.63; IC del 95%: 0.37 – 1.07; p < 0.001 para la no inferioridad) para el tratamiento de la TAC. Además, no se observaron diferencias entre los grupos en cuanto al riesgo de sangrado mayor (incluido el sangrado gastrointestinal mayor) o de sangrado del NMCR.¹¹

Considerando los datos del mundo real, un análisis retrospectivo de cuatro bases de datos de reclamos de seguros comerciales de EE.UU. identificó pacientes con cáncer activo que fueron tratados con apixabán, HBPM o warfarina. Los resultados del estudio mostraron que el inicio del apixabán condujo a un menor riesgo de sangrado mayor, sangrado NMCR y TEV recurrente (Figura 2).¹²

Figura 2. Riesgo de sangrado mayor, sangrado NMCR y TEV recurrente en grupos que toman apixabán, HBPM y warfarina¹²



^aEl sangrado mayor se definió por el primer diagnóstico en la lista en el entorno hospitalario e incluye el sangrado gastrointestinal, el sangrado intracraneal y el sangrado mayor en otros lugares; ^bEl sangrado NMCR incluye el sangrado gastrointestinal y el sangrado NMCR en otros lugares, y si va seguida de un sangrado mayor, se excluyó del análisis; ^cEl TEV recurrente se definió por el diagnóstico de la primera lista en el entorno hospitalario, excluyendo las admisiones que se produjeron en los 7 días siguientes al encuentro del TEV índice.

CI, intervalo de confianza; NMCR, no mayor clínicamente relevante; GI, gastrointestinal; HIC, hemorragia intracraneal; HBPM, heparina de bajo peso molecular; TEV, tromboembolismo venoso.

Adaptado de Cohen AT, Keshishian A, Lee T, et al. Blood 2019;134:326.

Conclusiones

Los NOACs son el tratamiento de elección para los pacientes con TEV y ahora son recomendados por las guías para el tratamiento de pacientes seleccionados con TAC. El perfil de seguridad general y la conveniencia de los NOACs son superiores a los HBPM/AVKs y son al menos tan eficaces

en el tratamiento agudo y el manejo a largo plazo del TEV. Mientras que los estudios con un NOAC en la TAC hasta la fecha muestran la eficacia de estos agentes para la reducción del TEV, en el CARAVAGGIO apixabán no indujo un exceso de riesgo de sangrado mientras ejercía su efecto.

Descargo de responsabilidad: Según el SmPC de apixabán, no se ha establecido la eficacia y la seguridad de apixabán en el tratamiento de la TVP, el tratamiento de la EP y la prevención de la TVP y la EP recurrentes en pacientes con cáncer. Apixabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado.¹³

Referencias

- Cohen AT, Imfeld S, Rider T. Adv Ther 2014;31:473-493.
- Es N Van, Coppens M, Schulman S, et al. Blood 2015;124:1968-1976.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. N Engl J Med 2013;369:799-808.
- NICE. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing (NG158, 2020). Available at www.nice.org.uk/guidance/ng158. Accessed 2 September 2020.
- Raskob GE, Gallus AS, Sanders P, et al. Thromb Haemost 2016;115:809-816.
- Aryal MR, Gosain R, Donato A, et al. Blood Adv 2019;3:2381-2387.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. N Engl J Med 2013;368:699-708.
- Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Thromb Haemost 2017;117:219-230.
- Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Thromb Res 2019;173:158-163.
- Carrier M, Blais N, Crowther M, et al. Curr Oncol 2018;25:329-337.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. N Engl J Med 2020;382:1599-1607.
- Cohen AT, Keshishian A, Lee T, et al. Blood 2019;134:326.
- EMA. Eliquis [apixaban] SmPC. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf. Accessed 11 September 2020



PP-ELI-PEB-0134
Material para uso exclusivo del Profesional de la Salud.
Para mayor información consultar con el Departamento de Información Médica de Pfizer via <https://pmiform.com/HCP/PE>