

Apixabán para el tratamiento de la enfermedad embólica venosa

Apixaban for the treatment of embolic venous diseases

Marietta Luz Juan Guardela, MD⁽¹⁾; Darío Londoño Trujillo, MD⁽²⁾

Rev Colomb Neumol 2013; 25 (1):57-59

REFERENCIA

Agnelli G, Buller H, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Ras-kob G, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808.

PREGUNTA

En pacientes con enfermedad embólica venosa aguda, ¿es la terapia con apixabán, en comparación con la terapia convencional con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y warfarina, eficaz y segura con relación a prevención y recurrencia de la embolia venosa?

DISEÑO

Experimento clínico, doble ciego, controlado con heparinas de bajo peso molecular, warfarina y apixabán en paciente con enfermedad embólica aguda; trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar o ambos.

Análisis estadístico de no inferioridad para los límites superiores predefinidos de los IC 95%, tanto para RR<1,80 y la diferencia de riesgo <3,5 puntos porcentuales.

CEGAMIENTO

Pacientes y clínicos evaluadores.

PERIODO DE SEGUIMIENTO

Planeadas 4 años, completadas 4 años.

LUGAR

358 centros médicos en 28 países.

PACIENTES

5.400 con diagnóstico confirmado de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar sintomática, mayores de 18 años de edad.

Se excluyeron aquellos con sangrado activo, alto riesgo de sangrado u otras contraindicaciones para manejo con enoxaparina y warfarina, antecedente de cáncer y si se había planeado tratamiento a largo plazo con heparinas de bajo peso molecular, si la enfermedad tromboembólica había sido provocada en ausencia de un factor de riesgo persistente para recurrencias o si existía otra indicación para el uso de anticoagulación plena o antiagregación dual, creatinina mayor a 2,5 mg/dL o depuración de creatinina a menos de 25 mL/min.

INTERVENCIÓN

- Terapia con apixabán: 10 mg dos veces al día durante los primeros siete días seguido de 5 mg dos veces al día durante seis meses.

⁽¹⁾ Residente de primer año de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾ Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Darío Londoño Trujillo. Correo electrónico: dlondono@javeriana.edu.co

Recibido: 13-06-2013. **Aceptado:** 14-07-13.

- Terapia convencional: enoxaparina a dosis de 1 mg por kilogramo de peso cada doce horas por al menos cinco días e inicio de warfarina concomitantemente y continuado durante seis meses.

límites superiores predefinidos de los IC 95%, tanto para RR<1,80 y la diferencia de riesgo <3,5 puntos porcentuales.

RESULTADOS

Durante el periodo de agosto 2008 – agosto 2012, con un total de 5.400 pacientes, en 350 centros de salud en 28 países.

EFFECTIVIDAD

En comparación con la terapia convencional, la variable principal de eficacia fue la incidencia de recurrencia de enfermedad embólica sintomática o muerte secundaria a enfermedad embólica venosa, ocurrió en 59/2.609 pacientes (2,3%) en el grupo que recibió apixabán comparado con 71/2.635 pacientes del grupo con terapia convencional RR 0,84 (IC95%: 0,6 – 1,18), lo cual demuestra que apixabán no fue inferior a la terapia convencional (p<0,001) para los

SEGURIDAD

Episodios de sangrado mayor definidos como descenso de la hemoglobina ≥ 2 g/dL o requerimiento transfusional de ≥ 2 unidades sanguíneas; ocurrió en 0,6% de la población que recibió apixabán y en 1,8% de terapia convencional RR 0,31 (IC95%: 0,17 – 0,55); p<0,001 para superioridad. El sangrado mayor y el sangrado clínicamente significativo no mayor (definido como aquel que no cumple criterio de sangrado mayor pero está asociado con intervención médica, interrupción del medicamento) ocurrió en 4,3% de los pacientes en manejo farmacológico con apixabán en comparación con 9,7% del grupo con terapia convencional RR 0,44 (IC95%: 0,36 – 0,55); p<0,001.

Las tasas de otros efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

Tabla. Desenlaces según eficacia y seguridad en grupos con apixabán y terapia combinada.

Desenlace	Apixabán (n=2691)	Terapia convencional (n=2704)	Riesgo relativo (95% IC)	Valor p
Eficacia				
No. de pacientes	2.609	2.635		
Primera recurrencia de TEP o TVP relacionada con muerte – No (%)	59 (2,3)	71 (2,7)	0,84 (0,6-1,18)	<0,001
Seguridad				
No. de pacientes	2.676	2.689		
Sangrado mayor – No(%)	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17 – 0,55)	<0,001
Sangrado fatal	1 (<0,1)	2 (0,1)		
Sangrado no fatal en un sitio crítico	4 (0,1)	14 (0,5)		
Intracraneal	3 (0,1)	6 (0,2)		
Retroperitoneal	1 (<0,1)	3 (0,1)		
Otros sangrados no fatales	10 (0,4)	33 (1,2)		
Gastrointestinal	7 (0,3)	18 (0,7)		
Hematoma subcutáneo	1 (<0,1)	6 (0,2)		
Intramuscular	0	5 (0,2)		
Sangrado no mayor clínicamente relevante – No (%)	103 (3,8)	215 (8,0)	0,48 (0,38 – 0,60)	
Sangrado mayor o clínicamente relevante no mayor – No (%)	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36 – 0,55)	<0,001

CONCLUSIÓN

Los pacientes con enfermedad embólica aguda pueden recibir manejo con apixabán y se demuestra no inferioridad respecto a la terapia convencional; además, está asociado de manera significativa con menor riesgo de sangrado.

La terapia con apixabán es simple, efectiva y segura para el manejo inicial y prolongado de la enfermedad embólica.

COMENTARIO

Durante los últimos años se han realizado estudios con anticoagulantes orales como apixabán, dabigatran y rivaroxaban en comparación con warfarina para la prevención secundaria del evento tromboembólico agudo con el fin de encontrar un medicamento tan efectivo con menores efectos secundarios y facilidad para su administración.

Mediante los estudios EINSTEIN-PE, AMPLIFY y RE-COVER se ha demostrado la no inferioridad del rivaroxaban, apixabán y dabigatran en comparación con warfarina. Al mismo tiempo los tres nuevos anticoagulantes orales presentan evidencia de menor riesgo de sangrado mayor, en especial con el uso de rivaroxaban y apixabán, estos dos últimos acompañados de las ventajas de administración del medicamento oral (1, 2).

Mediante el estudio AMPLIFY apixabán demostró no inferioridad en comparación con warfarina con menor tasa de sangrado mayor y clínicamente significativo no superior en dosis de 10 mg cada 12 horas vía oral, sin requerimiento de seguimiento con INR, demostrando eficacia, seguridad y simplicidad para el manejo inicial y prolongado de la enfermedad embólica venosa.

Por el momento la elección del anticoagulante depende de las condiciones de cada paciente, las contraindicaciones, las comorbilidades, los efectos secundarios, la adherencia, la disponibilidad, la accesibilidad y el costo.

CONFLICTOS DE INTERESES

El Doctor Darío Londoño ha sido conferencista de Sanofi, Boehringer Ingelheim y Bayer. La Doctora Juan no declara conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. For the RE-COVER Study Group. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2342-2352.
2. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1287-1297.