

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: Tratamiento del tromboembolismo pulmonar sintomático con rivaroxabán oral

Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism

Carlos Sánchez MD.⁽¹⁾; Darío Londoño Trujillo, MD., MSc.⁽²⁾

Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):205-207

REFERENCIA

The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1287-1297.

PREGUNTA

¿Es inferior el rivaroxabán oral a dosis fijas como terapia estándar a largo plazo del embolismo pulmonar?

¿Cuál es el perfil riesgo-beneficio del rivaroxabán oral en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar sintomático?

DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado abierto de no inferioridad.

DURACIÓN

Doce meses de seguimiento; sin embargo, se recibieron pacientes desde marzo de 2007 hasta marzo de 2011.

PACIENTES

Se incluyeron 4.832 pacientes con diagnóstico objetivo de tromboembolismo pulmonar (TEP) sintomático con o sin diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP). Como criterios de exclusión se tuvieron en cuenta: haber recibido una dosis de heparina de

bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux o heparina no fraccionada (HNF) por más de 48 horas, aquellos que habían recibido más de una dosis de warfarina antes de la aleatorización, a quienes se les realizó trombectomía, colocación de filtro de vena cava inferior o fibrinólisis y quienes tenían contraindicación para uso de HBPM, warfarina o acecumarol.

Otros criterios de exclusión incluían pacientes con otra indicación de administración de warfarina, tasa de depuración de creatinina < 30 mL/min, enfermedad hepática; elevación de transaminasas mayor a tres veces, endocarditis bacteriana, sangrado activo o alto riesgo de sangrado, contraindicación de tratamiento anticoagulante, PAS >180 mm Hg o PAD >110 mm Hg, mujeres en edad fértil sin tratamiento anticonceptivo, embarazo o lactancia materna, uso concomitante de un inhibidor de P-450 3A4 (CYP3A4), un inductor de CYP3A4 o un medicamento en experimentación, y pacientes con esperanza de vida menor a treinta días.

INTERVENCIÓN

Se comparó rivaroxabán 15 mg dos veces al día por tres semanas seguido de 20 mg al día, una vez al día, contra el esquema usual de enoxaparina por al menos cinco días, seguido de warfarina con dosis ajustada según INR, durante 3, 6 y 12 meses.

DESENLACES

El primer desenlace medido fue eficacia (recurrencia de evento embólico) y el segundo seguridad

⁽¹⁾ Internista, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

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

Correspondencia: Dr. Darío Londoño Trujillo. Correo electrónico: dario.londono@gmail.com

Recibido: diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

Tabla. Desenlaces de eficacia y seguridad.

Desenlaces	Rivaroxabán	Terapia estándar	Hazard ratio (IC 95%)*	P
Eficacia				
Número de pacientes	2419	2413		
Tromboembolismo venoso recurrente (%)	50 (2,1)	44 (1,8)	1,12 (0,75-1,68)	0,003*
Evento tromboembólico recurrente				
Embolismo pulmonar fatal	2	1		
Muerte por cualquier causa	8	5		
Embolismo pulmonar no fatal	22	19		
TVP más TEP	0	2		
Trombosis venosa profunda recurrente	18	17		
Beneficio entre TEP/sangrado mayor **	83 (3,4)	96(4,0)	0,85 (0,65-1,14)	0,28
Seguridad				
Número de pacientes	2412	2405		
Primer episodio de sangrado mayor o no mayor relevante (%)	249 (10,3)	274 (11,4)	0,90 (0,76-1,07)	0,23

+ El valor de P para no inferioridad con un margen de 2,0. P=0,57 para superioridad.

++ El beneficio superó el riesgo.

(sangrado mayor, muerte por cualquier causa, eventos vasculares; síndrome coronario agudo, accidente isquémico transitorio, embolia sistémica). Los anteriores desenlaces se evaluaron con intención de tratamiento.

SEGUIMIENTO

El seguimiento se realizó por intervalos fijos iguales en los dos grupos de estudio a través de una lista de verificación y la evaluación de información acerca de los signos o síntomas de TVP recurrente, sangrados y eventos adversos. A esta lista de verificación se le realizaron pruebas de evaluación objetivas.

CONCLUSIÓN

La eficacia y la seguridad que ofrece el tratamiento con ribaroxabán en comparación con la terapia estándar en TEP sintomático es similar, independientemente de la edad, el género, la presencia o ausencia de obesidad, el nivel de función renal o la extensión de la embolia pulmonar. Hubo una recurrencia de 2,1% de evento embólico en los pacientes con ribaroxabán y 1,8% en los pacientes con terapia estándar (tabla).

COMENTARIO

El TEP es una emergencia cardiovascular relativamente común, con una incidencia de 70/100.000 casos año, en la cual ocurre una oclusión del lecho

arterial pulmonar que puede conducir a falla ventricular derecha y convertirse en potencialmente mortal (1-3). Sin embargo, no sólo este primer episodio significa riesgo para la vida del paciente; la recurrencia de tromboembolismo venoso es un importante factor de riesgo de muerte después de un episodio de embolia pulmonar, además está asociado con un incremento en los costos de salud. El reporte de tasas de recurrencia es muy amplio y varía desde 0,6% a 5% en 90 días y de 13% a 25% en 5 años, sin embargo nunca es cero (4). El periodo de recurrencia se acentúa especialmente en los primeros 6 a 12 meses y es repetitivo durante al menos 10 años después del primer evento (5, 6). Así mismo, el riesgo más grave con el tratamiento es la hemorragia.

Rivaroxabán, un inhibidor del factor Xa, se administra por vía oral a una dosis fija y no requiere uso inicial de heparina ni monitorización; en la actualidad dicho medicamento cuenta con aprobación por la FDA (del inglés Food and Drug Administration) para el tratamiento del TEP. En el actual estudio se anota que no hay diferencia en la incidencia de recurrencia de tromboembolismo venoso con apixabán al compararlo con la terapia estándar (tabla); se observó hemorragia en 10,3% de los pacientes en el grupo de ribaroxabán y de 11,4% en el grupo de terapia estándar, y en cuanto a hemorragia grave se observó en 1,1% y 2,2% de los pacientes, datos que concuerdan con información previa (7, 8); no obstante, es preciso

tener en cuenta las limitaciones que implica el diseño abierto del estudio como sesgo de observador.

Un estudio con otro inhibidor del factor Xa, apixabán, evaluó la recurrencia de eventos embólicos posterior a la culminación de doce meses de manejo y determinó que la anticoagulación extendida con apixabán, ya sea en un tratamiento de dosis plena (5 mg) o menor (2,5 mg), redujo el riesgo de tromboembolismo venoso recurrente sin aumentar la tasa de hemorragia importante (9).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 585-93.
- 2- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-60.
- 3- Eichinger S, et al. Thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein. *Circulation* 2010; 121: 1630-1636.
- 4- Douketis JD et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 766-774.
- 5- Ridker PM, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1425-1434.
- 6- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133: 454S-545S.
- 7- Büller HR, Gallus AS, Pillion G, Prins MH, Raskob GE. Enoxaparin followed by once-weekly idraparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 123-9.
- 8- The van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1094-104.
- 9- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 699-708.