

Tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo venoso

Comentario crítico

Dr. Néstor López Cabanillas

EDOxabÁN FRENTE A WARFARINA PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

El edoxabán es un fármaco alternativo, con buena relación costo-efectividad frente a la warfarina, para el tratamiento y la prevención de pacientes con tromboembolismo venoso.

Introducción y objetivos

El tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad potencialmente fatal, que incluye a la trombosis venosa profunda (TVP) y al tromboembolismo pulmonar (TEP). El TEV se caracteriza por la presencia de un trombo en el territorio venoso profundo de las piernas (TVP) o en un vaso pulmonar (TEP). Los síntomas de TVP incluyen dolor espontáneo, dolor a la palpación y tumefacción, mientras que los de TEP incluyen disnea, taquipnea y dolor pleurítico. La carga económica impuesta por el TEV es significativa; el número anual de pacientes con TEV en Europa se ha informado en 684 000 casos de TVP y 434 000 de TEP, con 543 000 muertes relacionadas.

El estándar actual de cuidados incluye tratamiento inicial con un anticoagulante parenteral (heparina de bajo peso molecular subcutánea, heparina no fraccionada o fondaparinux), seguido por un antagonista de la vitamina K (AVK), generalmente warfarina. El tratamiento con warfarina presenta varias dificultades, entre ellas el rango terapéutico estrecho, la necesidad de ajuste cuidadoso de la dosis, el control de la dieta y de la medicación concomitante, y el control frecuente del rango internacional normalizado (RIN). Los nuevos anticoagulantes orales no AVK, como dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, recientemente se han recomendado para el tratamiento del TEV. Estos fármacos han demostrado su no inferioridad frente a los AVK, con mejor tolerabilidad y menor tasa de eventos adversos.

El tosilato de edoxabán es un anticoagulante oral no AVK, que inhibe en forma directa, selectiva y reversible el factor de coagulación Xa, lo que previene la activación de la protrombina a trombina. Después del tratamiento inicial con heparina, se recomienda el edoxabán en una dosis de 60 mg/día, con eventual disminución a 30 mg/día según la evolución y las características del paciente. El ensayo Hokusai-VTE fue un estudio multicéntrico, de no inferioridad, de fase III, de grupos paralelos, aleatorizado y con doble enmascaramiento, diseñado para evaluar los beneficios y los riesgos del edoxabán frente a la warfarina, para disminuir los riesgos de recurrencia en pacientes con TEV (TVP y TEP). El objetivo de este estudio fue una estimación de la relación costo-efectividad del edoxabán frente a la warfarina para el tratamiento y la prevención del TEV.

Pacientes y métodos

La simulación de los tratamientos se realizó en un modelo de Markov, que incluyó eventos adversos, complicaciones, impacto sobre la calidad de vida y costos asociados, en un tiempo estimado de expectativa de vida al momento del estudio de 50 años. La población incluida fue una cohorte de adultos (≥ 18 años) que iniciaban tratamiento después de un evento índice de TEV (TVP, TEP o ambos). Luego del ingreso al modelo, los pacientes recibieron (a) 6.5 días de tratamiento inicial con enoxaparina, seguido por warfarina por 6 meses, o (b) 5 días de tratamiento inicial con enoxaparina, seguido por edoxabán durante 6 meses. Fueron definidas 11 situaciones clínicas de los participantes incorporados al estudio, para estimar los recursos de salud requeridos por los pacientes, e incluían: tratamiento después de un TEV índice, paciente sin tratamiento, TEV recurrente, hemorragia no mayor clínicamente relevante, hemorragia intracraneal (HIC), hemorragia mayor no HIC, muerte, síndrome posttrombótico grave, hipertensión pulmonar posttrombótica crónica, y discapacidad luego de una HIC. Los criterios de valoración incluyeron incidencia de TEV recurrente, tasa de eventos adversos y complicaciones, años de vida ajustados por calidad (QALY, por su sigla en inglés), costos acumulados promedio de los tratamientos, cociente de costo-efectividad incremental (ICER, por su sigla en inglés) y beneficio monetario neto (NMB, por su sigla en inglés). El análisis de caso base evaluó los costos y los resultados comparativos del tratamiento con edoxabán frente a warfarina en adultos con un episodio de TVP o de TEP, asumiendo una duración inicial del tratamiento de 6 meses.

Las probabilidades y los *odds ratio* (OR) fueron computados para 2 períodos temporales (primeros 6 meses y después de los 6 meses) para tener en cuenta los riesgos dependientes del tiempo, ya que los eventos de interés (TEV recurrente y hemorragia) son más frecuentes en los primeros 6 meses. Los costos de los eventos fueron tomados de costos de referen-

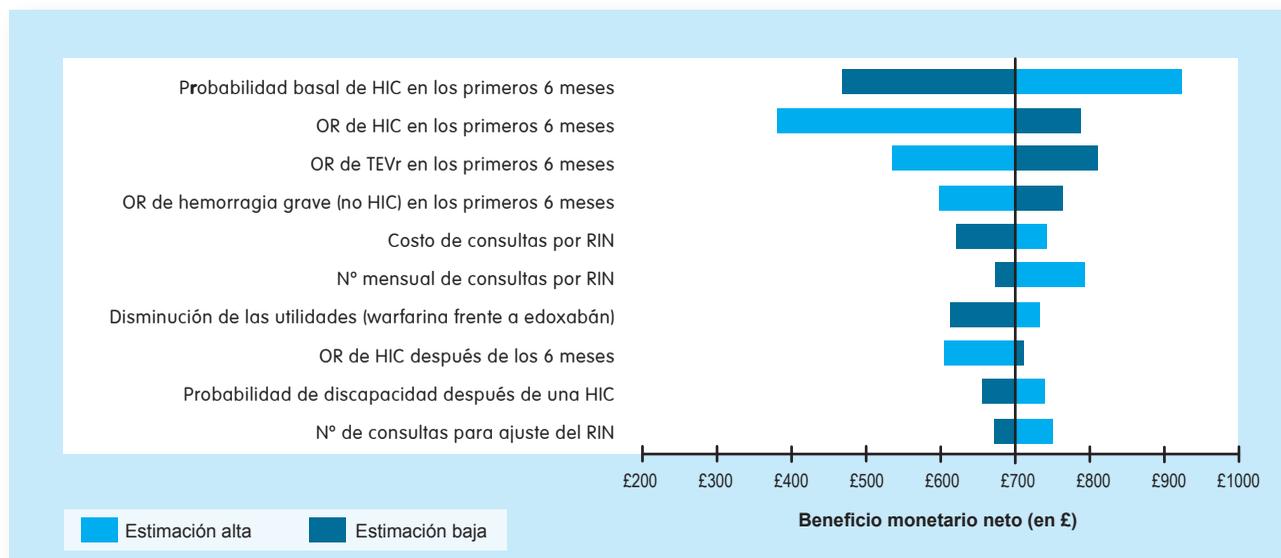


Figura 1. Análisis determinístico de la sensibilidad para la rentabilidad del edoxabán frente a la warfarina (se muestran los 10 parámetros de mayor impacto). HIC, hemorragia intracraneana; TEVr, tromboembolismo venoso recurrente; OR, *odds ratio*; RIN, rango internacional normalizado.

cia 2015/2016 publicados por las autoridades sanitarias británicas. Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad univariados y multivariados para evaluar el impacto de los supuestos utilizados en el modelo y su variabilidad. Se generaron 2000 simulaciones con diferentes parámetros.

Resultados

Las incidencias acumuladas de TEV recurrente, de síndrome postrombótico y de hipertensión pulmonar postrombótica crónica fueron similares en el grupo de edoxabán y en el grupo de warfarina; la incidencia acumulada de eventos adversos (hemorragia mayor, hemorragia mayor sin HIC, hemorragia no mayor clínicamente significativa), y la mortalidad fueron menores en el grupo de edoxabán. Estos resultados se reflejaron en la mejora de las variables sanitarias de resultado, como aumento incremental de 0.029 años de vida, aumento incremental de 0.033 QALY, y reducción de los costos en el grupo de edoxabán. Si bien el costo del edoxabán es mayor, la menor incidencia de eventos adversos da por resultado un beneficio acumulativo neto de reducción de los costos. En todos los casos explorados en el análisis determinístico de sensibilidad, el edoxabán mostró mejor relación costo-efectividad que la warfarina. En las más de 2000 simulaciones del análisis probabilístico de sensibilidad, el edoxabán fue el tratamiento dominante en el 88.6% de los casos.

Discusión y conclusiones

El edoxabán se asoció de manera constante con mayores QALY y con menores costos que la warfarina. Los análisis de sensibilidad confirmaron la fortaleza de los resultados en diferentes escenarios. Si bien se han aprobado otros anticoagulantes orales no AVK (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán), el edoxabán es el fármaco de este grupo del que se cuenta con mayor experiencia en su utilización. Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio: (i) heterogeneidad de la población estudiada; (ii) amplio espectro de estrategias terapéuticas en diferentes subgrupos; (iii) los supuestos utilizados en el modelo no distinguen entre TEV espontáneo y provocado; (iv) el modelo asumió que todos los pacientes con hemorragia significativa discontinuaron el tratamiento anticoagulante; (v) el modelo asumió que los individuos con TVP y con TEP tenían un estado de salud global similar, y (vi) algunos de los supuestos utilizados (como el costo del control periódico del RIN) están en debate.

En conclusión, el edoxabán representa una alternativa terapéutica con buena relación costo-efectividad frente a la warfarina para el tratamiento y la prevención de pacientes con TEV.

LAS ESTRATEGIAS DE ABORDAJE ACTUAL DE LA ANTICOAGULACIÓN EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA



Dr. Néstor López Cabanillas

Médico, cardiólogo universitario (UBA-SAC);
cardiólogo del Instituto Cardiovascular Adventista
Belgrano, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El tromboembolismo venoso (TEV), que se presenta clínicamente como trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP), es el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (ACV).¹ En los estudios epidemiológicos las tasas de incidencia anual de ACV oscilan entre 39 y 115 por cada 100 000 habitantes, mientras que para la TVP la tasa de incidencia se encuentra entre 53 y 162 por cada 100 000 habitantes.^{2,3}

La incidencia de TEV es casi ocho veces mayor en individuos ≥ 80 años que en aquellos en la quinta década de la vida.² Estudios longitudinales revelaron una tendencia creciente en la incidencia anual de EP en el tiempo.^{3,4} Esto, sumado a las hospitalizaciones asociadas prevenibles y los gastos anuales por TEV, demuestra la importancia del EP y la TVP en pacientes añosos. Esto sugiere fuertemente que el TEV será una carga creciente en los sistemas médicos mundiales en los próximos años.

El análisis de tendencias en el tiempo en Europa, Asia y Norteamérica sugiere que los casos fatales de EP estarían disminuyendo.^{3,5,6} El aumento de uso de terapias e intervenciones más efectivas, y posiblemente una mejor adhesión a las guías,^{7,8} probablemente ha ejercido un efecto positivo en el pronóstico del EP en los últimos años.

Las estrategias de manejo actual de la anticoagulación en pacientes con TVP, EP o ambos cuadros, propuestas por la *American Society of Hematology* (ASH), sugieren el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) en lugar de los anticoagulantes antivitamina K (AVK), salvo en ciertos pacientes con insuficiencia renal, enfermedad hepática moderada a grave o síndrome antifosfolípídico.¹

El uso de ACOD se asocia con reducción del riesgo de sangrado grave, incluso en poblaciones con alto riesgo de sangrado;¹⁰ además, no requieren ajuste frecuente de dosis, monitoreo del rango internacional normalizado (RIN) o restricciones dietarias. Sin embargo, la implementación práctica de estas recomendaciones se ha visto obstaculizada por el mayor costo de los ACOD.

De 5 trabajos de comparación de costos entre ACOD y AVK en pacientes con TEV, cuatro informes sugieren que la terapia con ACOD ahorra costos, en comparación con el uso de warfarina;¹¹⁻¹⁴ otro estudio encontró costos equivalentes entre las dos terapias.¹⁵ Hay, además, múltiples evaluaciones económicas que comparan el costo y la efectividad de los ACOD frente a los AVK. Todas ellas sugieren que los ACOD son rentables comparados con los AVK.^{12,16,17} En tal sentido, la ASH, en sus guías de tratamiento del TEV 2020, considera que el uso de los ACOD es posible y aceptable de ser implementado en la mayoría de los escenarios.⁹

Hasta el momento, no hay revisiones sistemáticas o trabajos aleatorizados que comparen los diferentes ACOD entre sí, por lo tanto, no se recomienda uno de ellos sobre los demás, salvo en situaciones especiales como la insuficiencia renal, en la que se privilegia el uso de los de menor metabolismo renal.

El manejo de la terapia anticoagulante varía según el fármaco utilizado, debiendo comenzar durante la fase de abordaje inicial del TEV y continuarse durante la fase de tratamiento primario, en todos los pacientes con esta afección que no tienen contraindicación de anticoagulación (Figura 1). Si el paciente será tratado con AVK, se deberá iniciar tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) por un mínimo de 5 días, y luego superponer con AVK hasta alcanzar un RIN terapéutico por 24 h; a partir de ese momento se debe discontinuar la heparina.

En pacientes que serán tratados con dabigatrán o edoxabán, se recomienda un pretratamiento con HNF o HBPM 5 a 10 días antes de cambiar al ACOD. En caso de elegir rivaroxabán o apixabán, no hay necesidad de pretratamiento con las heparinas mencionadas. Pero, en contraste, se administra una dosis mayor, por 3 semanas en el caso del rivaroxabán o por una semana si se utiliza apixabán. Estas diferencias son importantes a tener en cuenta si se considera el tratamiento ambulatorio en lugar del efectuado al paciente durante la internación.

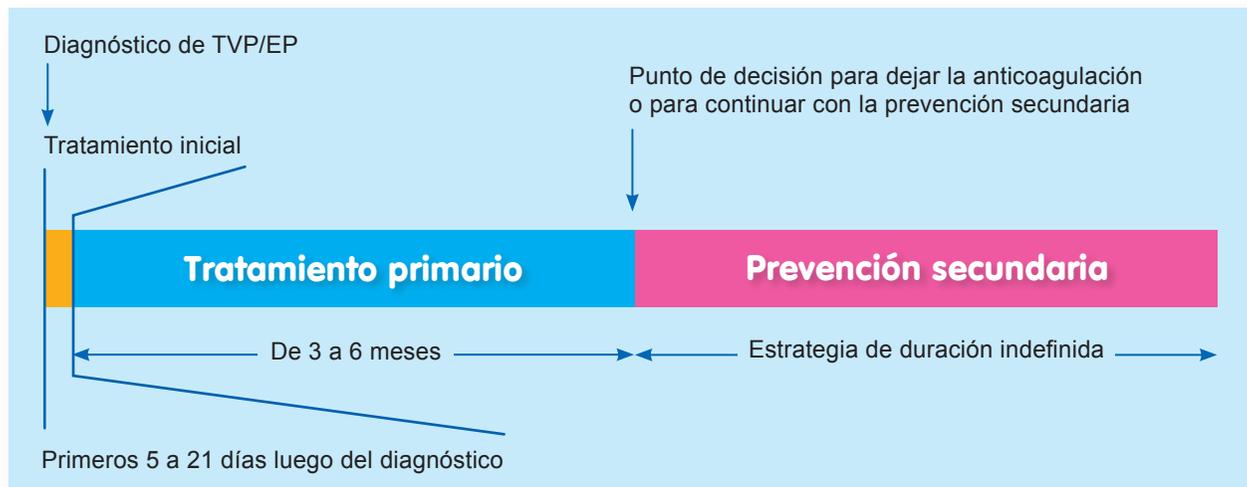


Figura 1. Ventana de tiempo de decisiones. El abordaje inicial ocurre durante los primeros 5 a 21 días luego del diagnóstico inicial de un nuevo TEV, e incluye la decisión de si el paciente será tratado en su domicilio o será hospitalizado, el uso de terapia trombolítica, la necesidad de colocación de un filtro de vena cava y el inicio de la terapia anticoagulante. Continúa luego el tratamiento primario con terapia anticoagulante durante 3 a 6 meses. A continuación, la siguiente decisión será la interrupción o no de la anticoagulación para prevención secundaria del TEV recurrente.

Fuente: Blood Adv 4(19):4693-4738, Oct 2020.⁹

TVP, trombosis venosa profunda; EP, embolismo pulmonar; TEV, tromboembolismo venoso.

En conclusión, en pacientes con trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o ambos, las guías de la ASH sugieren el uso de ACOD en lugar de AVK. No hay recomendaciones de un ACOD en particular y se considera que el uso de ellos es rentable en relación con los AVK.

Bibliografía

- Raskob GE, Anghchaisuksiri P, Blanco A, Buller H, Gallus A, Hunt B, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(11):2363-2371, 2014.
- Wendelboe AM, Raskob G. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 118(9):1340-1347, 2016.
- Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 41(4):522-529, 2020.
- Lehnert P, Lange T, Möller C, Olsen P, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 118(3):539-546, 2018.
- Jiménez D, Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 67(2):162-170, 2016.
- Agarwal S, Clark 3rd D, Sud K, Jaber W, Cho L, Menon V. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol* 116(8):1270-1276, 2015.
- Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al; EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 144(3):157-164, 2006.
- Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, et al; RIETE Investigators. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 51(5):1800445, 2018.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark N, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 4(19):4693-4738, Oct 2020.
- Carrier M, Le Gal G, Wells P, Rodger M. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 152(9):578-589, 2010.
- Amin A, Bruno A, Trocio J, Lin J, Lingohr-Smith M. Real-world medical cost avoidance when new oral anticoagulants are used versus warfarin for venous thromboembolism in the United States. *Clin Appl Thromb Hemost* 22(1):5-11, 2016.
- Amin A, Jing Y, Trocio J, Lin J, Lingohr-Smith M, Graham J. Evaluation of medical costs associated with use of new oral anticoagulants compared with standard therapy among venous thromboembolism patients. *J Med Econ* 17(11):763-770, 2014.
- Margolis JM, Deitelzweig S, Kline J, Tran O, Smith D, Crivera C, et al. Pulmonary embolism inpatients treated with rivaroxaban had shorter hospital stays and lower costs compared with warfarin. *Clin Ther* 38(11):2496-2503, 2016.
- Weeda ER, Kohn C, Peacock W, Fermann G, Crivera C, Schein J, Coleman C. Rivaroxaban versus heparin bridging to warfarin therapy: impact on hospital length of stay and treatment costs for low-risk patients with pulmonary embolism. *Pharmacotherapy* 36(10):1109-1115, 2016.
- Courtney W, Groarke E, Conway J, Conway E, Bourke D, Saunders J, et al. A direct oral anticoagulant as a cost effective alternative to warfarin for treatment of provoked venous thrombosis. *Ir Med J* 109(9):466, 2016.
- Bamber L, Muston D, McLeod E, Guillermin A, Lowin J, Patel R. Cost-effectiveness analysis of treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban compared with combined low molecular weight heparin/vitamin K antagonist. *Thromb J* 13(1):20, 2015.
- Stevanović J, de Jong L, Kappelhoff B, Dvorsits E, Voorhaar M, Postma M. Dabigatran for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis for the Netherlands. *PLoS One* 11(10):e0163550, 2016.

El artículo original fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los datos y la información publicados pueden ser preliminares y estar sujetos a cambios; se muestran solo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos. La información tiene fines exclusivamente educativos. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización de SIIC. Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), julio 2023. Impreso en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.