

Serie

Tratamiento del Tromboembolismo Venoso

Terapia Anticoagulante Extendida en Pacientes con Tromboembolismo Venoso

Clinical and Translational Science
16(1):128-139, Ene 2023

Comentario crítico
Dr. Paulo Colimodio



Terapia Anticoagulante Extendida en Pacientes con Tromboembolismo Venoso

Se demuestra que la terapia extendida con apixabán reduce el riesgo de recurrencia del tromboembolismo venoso y de mortalidad por cualquier causa, en comparación con la no indicación de anticoagulación extendida, sin que se incremente el riesgo de sangrado grave.

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) es un trastorno muy frecuente; se estima que en los 5 años que siguen a un episodio de TEV, aproximadamente el 25% de los pacientes tiene recurrencias. Los nuevos episodios de TEV son particularmente comunes en el transcurso de los primeros 6 a 12 meses luego del primer evento. La incidencia anual de TEV aumenta de manera exponencial con la edad, de 1 por cada 10 000 adultos jóvenes a 1 por cada 100 pacientes de edad avanzada.

La terapia anticoagulante sostenida podría reducir el riesgo de recurrencia del TEV, pero se acompaña de riesgo aumentado de sangrado. Durante décadas se utilizó warfarina como anticoagulante de elección; sin embargo, los anticoagulantes orales directos (ACOD) se usan cada vez con mayor frecuencia, por sus ventajas en términos de la dosificación y los perfiles farmacológicos favorables. Los resultados de dos estudios clínicos aleatorizados a gran escala sugirieron que el tratamiento con warfarina o apixabán más allá de los 6 meses de la terapia inicial se asociaría con riesgo reducido de recurrencia de TEV, sin aumento del riesgo de sangrado, respecto del placebo.

Las guías vigentes recomiendan fuertemente un curso extendido de terapia anticoagulante para pacientes con TEV sin provocación transitoria; no obstante, la duración óptima de la anticoagulación sigue siendo tema de discusión; los riesgos y los beneficios deben ser considerados de manera simultánea en cada paciente.

En este contexto, el objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia y la seguridad de la terapia extendida con apixabán o warfarina, a partir de la información proporcionada por la base nacional de datos de Medicare. También se realizó una comparación directa entre la terapia extendida con warfarina y apixabán sobre el riesgo de TEV recurrente, sangrado grave y mortalidad, en pacientes que completaron los primeros 6 meses de tratamiento anticoagulante.

Pacientes y métodos

Para este estudio retrospectivo se analizaron beneficiarios de Medicare de 18 años o más, con antecedente de trombosis venosa profunda o tromboembolismo

pulmonar. Los pacientes debían haber comenzado el tratamiento anticoagulante en el transcurso de los primeros 30 días que siguieron al evento de TEV, y debían haber completado 5 de 6 meses como mínimo del tratamiento anticoagulante inicial, sin recurrencias del TEV o episodios de sangrado.

Se compararon participantes que recibieron terapia extendida con apixabán (TEA), terapia extendida con warfarina (TEW) o que no recibieron anticoagulación extendida (grupo control). Mediante modelos multivariados de riesgos proporcionales de Cox con ponderación por probabilidad inversa por tratamiento (*inverse probability treatment weighting* [IPTW]) se compararon los riesgos de recurrencia de TEV, mortalidad y sangrado grave entre los tres grupos.

Se establecieron tres comparaciones por pares: pacientes de la cohorte 1 (TEA respecto del grupo control), pacientes de la cohorte 2 (TEW respecto del grupo control) y cohorte 3 (TEA respecto de TEW). Para el estudio se siguieron las pautas *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

Resultados

Antes de aplicar IPTW se identificaron 2303 sujetos para el grupo de TEA, 2764 para el grupo de TEW y 2332 para el grupo control. Luego de aplicar IPTW, las características demográficas y clínicas de los pacientes de los tres grupos fueron similares.

De manera independiente del grupo de análisis, la adhesión a la terapia inicial durante 6 meses fue elevada. Para la comparación entre apixabán y warfarina (cohorte 3), la duración promedio de la terapia extendida fue de entre 4.5 y 9.7 meses (duración máxima de 47.8 meses), y de entre 4.5 y 13.6 meses (duración máxima de 55 meses) durante el seguimiento promedio de 12.8 y 22.0 meses en los grupos de TEA y de TEW, respectivamente.

Incidencia de TEV recurrente

Los índices crudos de incidencia de TEV recurrente fueron de 0.24 para el grupo de TEA, de 1.41 para el grupo de TEW y de 1.44 por cada 100 personas-año en el grupo control, respectivamente. En las comparaciones con modelos de Cox luego de aplicar IPTW, la

Tabla 1. Riesgo de tromboembolismo venoso recurrente en el contexto de la terapia extendida, en los análisis con ponderación por probabilidad inversa por tratamiento (*inverse probability treatment weighting adjusted analyses* [IPTW]).

Análisis	Cohorte 1		Cohorte 2		Cohorte 3	
	Apixabán (n = 2306)	Sin terapia extendida (n = 2325)	Warfarina (n = 2761)	Sin terapia extendida (n = 2326)	Apixabán (n = 2315)	Warfarina (n = 2757)
Número de eventos	^b	30	15	30	^b	15
Índice crudo de incidencia por cada 100 personas-año	0.24	1.44	1.41	1.44	0.24	1.41
Tasa de incidencia ^a	0.17	1.72	1.28	1.72	0.19	1.45
HR (IC 95%)	0.08 (0.01-0.41)	Ref.	0.62 (0.32-1.21)	Ref.	0.13 (0.03-0.63)	Ref.

IC, intervalo de confianza; HR, *hazard ratio*; n, número ponderado de pacientes; Ref., referencia.

^a Tasa de incidencia por cada 100 personas-año luego de IPTW.

^b No se refieren los números < 11 debido a la política de supresión por tamaño de celdas de los *Centers for Medicare & Medicaid Services*.

Tabla 2. Riesgo de mortalidad por todas las causas durante el tratamiento prolongado en los análisis con ponderación por probabilidad inversa por tratamiento (*inverse probability treatment weighting adjusted analyses* [IPTW]).

Análisis	Cohorte 1		Cohorte 2		Cohorte 3	
	Apixabán (n = 2306)	Sin terapia extendida (n = 2325)	Warfarina (n = 2761)	Sin terapia extendida (n = 2326)	Apixabán (n = 2315)	Warfarina (n = 2757)
Número de eventos	50	231	76	231	50	76
Índice crudo de incidencia por cada 100 personas-año	5.97	11.02	7.14	11.02	5.97	7.14
Tasa de incidencia ^a	6.27	12.20	6.70	12.06	7.81	7.07
HR (IC 95%)	0.37 (0.27-0.51)	Ref.	0.39 (0.29-0.51)	Ref.	1.09 (0.78-1.51)	Ref.

IC, intervalo de confianza; HR, *hazard ratio*; n, número ponderado de pacientes; Ref., referencia.

^aTasa de incidencia por cada 100 personas-año luego de IPTW.

TEA (*hazard ratio* [HR] de 0.08, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.01 a 0.41), no así la TEW (HR de 0.62, IC 95%: 0.32 a 1.21), se asoció con riesgo reducido de recurrencia del TEV (Tabla 1).

En comparación con la TEW, la TEA se vinculó con riesgo más bajo de recurrencia de TEV (HR de 0.13; IC 95%: 0.03 a 0.63). Los hallazgos fueron similares en el análisis por intención de tratar.

Los resultados de los análisis por subgrupos fueron concordantes con los de los estudios principales; la única excepción se observó para los pacientes con estado de hipercoagulabilidad u obesidad en la segunda cohorte (TEW respecto del grupo control). En comparación con el grupo de TEW, en el grupo control se observó riesgo significativamente aumentado de recurrencia de TEV entre los pacientes con estado de hipercoagulabilidad, con respecto a los sujetos sin estado de hipercoagulabilidad (p para la

interacción = 0.016), y entre los sujetos con obesidad respecto de aquellos no obesos (p para la interacción = 0.031).

Mortalidad por cualquier causa

Los índices crudos de mortalidad por cualquier causa fueron de 5.97, 7.14 y 11.02 por cada 100 personas-año en los grupos de TEA, TEW y control, respectivamente.

En los modelos proporcionales de Cox luego de aplicar IPTW, la TEA (HR de 0.37, IC 95%: 0.27 a 0.51) y la TEW (HR de 0.39, IC 95%: 0.29 a 0.51) se asociaron con reducción del 63% y del 61% en el riesgo de mortalidad, respectivamente. En cambio, no se registraron diferencias en los índices de mortalidad entre los grupos de TEW y de TEA (HR de 1.09, IC 95%: 0.78 a 0.51). Los resultados en los análisis de sensibilidad y por subgrupos fueron similares a los

Tabla 3. Riesgo de sangrado grave durante el tratamiento prolongado en los análisis con ponderación por probabilidad inversa por tratamiento (*inverse probability treatment weighting adjusted analyses* [IPTW]).

Análisis	Cohorte 1		Cohorte 2		Cohorte 3	
	Apixabán (n = 2306)	Sin terapia extendida (n = 2325)	Warfarina (n = 2761)	Sin terapia extendida (n = 2326)	Apixabán (n = 2315)	Warfarina (n = 2757)
Número de eventos	18	38	28	38	18	28
Índice crudo de incidencia por cada 100 personas-año	2.16	1.35	3.59	1.35	2.16	3.59
Tasa de incidencia ^a	2.14	1.35	3.58	1.32	2.07	3.69
HR (IC 95%)	1.29 (0.68-2.45)	Ref.	2.14 (1.26-3.65)	Ref.	0.56 (0.32-0.98)	Ref.

IC, intervalo de confianza; HR, *hazard ratio*; n, número ponderado de pacientes; Ref., referencia.

^aTasa de incidencia por cada 100 personas-año luego de IPTW.

de los análisis principales; las únicas excepciones se observaron en el análisis por subgrupos de edad en la cohorte 2 (TEW respecto del grupo control) y según la presentación inicial del TEV (TEW respecto del grupo control), así como en el subgrupo de pacientes con cáncer o enfermedades renales crónicas en la cohorte 1 (TEA respecto del grupo control) y en la cohorte 3 (TEA respecto de TEW).

Los participantes del grupo de TEW de más de 65 años, respecto de aquellos de 65 años o menos, presentaron riesgo más alto de mortalidad (p para la interacción = 0.017), en comparación con los pacientes del grupo control.

Los individuos asignados a TEA luego de un episodio de TEV provocado, respecto de uno no provocado (p para la interacción < 0.001), los pacientes con cáncer respecto de aquellos sin cáncer (p para la interacción = 0.001) y los participantes con enfermedades renales crónicas, en comparación con los sujetos sin enfermedades renales crónicas (p para la interacción < 0.001) tuvieron riesgo aumentado de mortalidad, con respecto a los pacientes asignados a TEW o los sujetos del grupo control (Tabla 2).

Sangrado grave

Los índices crudos de sangrado grave fueron de 2.16, 3.59 y 1.35 por cada 100 personas-año en los grupos de TEA, TEW y control, respectivamente. En los modelos proporcionales de Cox, luego de aplicar IPTW, la TEA no se asoció con riesgo aumentado de sangrado grave (HR de 1.29, IC 95%: 0.68 a 2.45); en cambio, en comparación con el grupo control, la TEW se correlacionó con mayor riesgo de sangrado grave (HR de 2.14, IC 95%: 1.26 a 3.65). Respecto de la TEW, la TEA se asoció con menor riesgo de sangrado grave (HR de 0.56, IC 95%: 0.32 a 0.98) (Tabla 3).

Conclusión

Las guías vigentes recomiendan la terapia anticoagulante extendida para pacientes con TEV sin provocación transitoria, pero la duración óptima de la anticoagulación aún no se ha determinado.

Globalmente, los resultados de este estudio sugieren que la TEA sería una alternativa eficaz y segura para reducir el riesgo de TEV recurrente. Además, la TEA se asocia con mejor perfil de seguridad, respecto de la TEW.

Título: Comparative Effectiveness and Safety of Extended Anticoagulant Therapy among Medicare Beneficiaries with Venous Thromboembolism

Autores: Park H, Kang H, Dietrich E y colaboradores

Fuente: Clinical and Translational Science 16(1):128-139, Ene 2023

Apixabán en la vida real. Tratamiento de extensión en tromboembolismo venoso

**Paulo Colimodio**

Médico Hematólogo, Área Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

El tromboembolismo venoso (TEV) presenta como complicaciones del evento: mortalidad, síndrome pos-trombótico e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; y del tratamiento anticoagulante: sangrado de diferentes grados de gravedad. A su vez, la recurrencia trombótica varía fundamentalmente según si existe o no etiología que lo provoque. En este sentido, las recomendaciones actuales de las guías internacionales de la práctica clínica (CHEST, ASH, ISTH, NICE) sugieren limitar la duración del tratamiento anticoagulante de 3 a 6 meses cuando el factor desencadenante es transitorio, mantener el tratamiento si la etiología permanece y extender el tratamiento en las trombosis espontáneas, analizando la relación riesgo-beneficio entre riesgo de retrombosis y riesgo hemorrágico. En las últimas décadas, la innovación del tratamiento anticoagulante de la mano de los anticoagulantes orales directos (ACOD), muestra claros beneficios en cuanto a eficacia, seguridad y calidad de vida en el tratamiento en la fase de inicio de 3 a 6 meses en estudios de fase III, que luego se replica en análisis en la vida real. El estudio de extensión AMPLIFY EXT muestra beneficios claros del apixabán sobre el placebo, luego de 6 meses de anticoagulación con dosis estándar. En la población analizada, el evento de TEV fue espontáneo o presentaba un factor de riesgo permanente, en el 92% de los pacientes, que motivaba la extensión del tratamiento.

En el estudio de Park y col. se analizaron datos de pacientes de la vida real, en cuanto a resultados de eficacia (recurrencia del TEV) y seguridad (sangrado grave y mortalidad), mediante la comparación de apixabán, warfarina y placebo, en usuarios del seguro Medicare (EE.UU.). Esta investigación tiene limitaciones, principalmente debido a su diseño retrospectivo observacional. Las características de la población

fueron similares entre las diferentes cohortes analizadas. Es de observar que un tercio de los pacientes tenían fibrilación auricular como criterio adicional de anticoagulación crónica. Por otro lado, no informaron dosis de tratamiento con apixabán, como tampoco tiempo en rango terapéutico del grupo que recibió warfarina. A pesar de lo antedicho, los resultados que se desprenden de este artículo es el buen perfil de seguridad del tratamiento con apixabán, con una reducción del riesgo de sangrado grave del 44% respecto de la warfarina. Asimismo, se observó una reducción de la recurrencia de TEV del 87% del grupo tratado con apixabán, en comparación con los pacientes que recibieron warfarina.

Lo interesante a destacar, es que al tratarse de un estudio de la vida real, nos muestra, por un lado, que la decisión de continuar un tratamiento anticoagulante, aun con un factor desencadenante (TEV provocado), más allá de los 5 a 6 meses del tratamiento inicial, no es una indicación infrecuente en la práctica diaria (un tercio de la cohorte total). Por otro lado, las características de los pacientes fueron equilibradas, lo que muestra resultados favorables para el apixabán en todas las cohortes.

En la práctica diaria, la extensión del tratamiento anticoagulante luego de la fase de inicio, en los pacientes con factores de riesgo permanente de TEV o sin desencadenante (espontáneo), está avalada por las guías de práctica clínica, si bien no en aquellos con TEV provocado por un factor transitorio.

En el estudio analizado se observaron menos eventos de retrombosis en los pacientes tratados con ambos esquemas anticoagulantes, con beneficio adicional del apixabán sobre la warfarina, 6 a 10 meses después del tratamiento inicial. A su vez, el apixabán muestra mejor perfil de seguridad con un seguimiento a 12 meses. Estos resultados nos indican que el apixabán es un fármaco que presenta mejor perfil, tanto en estudios de fase III como también en esta investigación de la vida real, en la cual la población fue similar a la de la práctica diaria. Por ello, es una opción más atractiva que la warfarina a la hora de seleccionar el esquema anticoagulante de extensión. A su vez, esto brinda más comodidad para el paciente, mejorando su calidad vida.