



## EL ARTÍCULO DEL MES

### Rivaroxaban oral para el tratamiento de la embolia pulmonar sintomática

EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New Engl J Med.* 2012;366:1287-97.

**Antecedentes:** Una pauta de dosis fijas de rivaroxaban, un inhibidor oral del factor Xa, ha demostrado ser tan efectivo y seguro como el tratamiento estándar para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, sin necesidad de monitorización. Esta estrategia podría también simplificar el tratamiento del embolismo pulmonar.

**Métodos:** En un ensayo clínico aleatorizado, abierto, guiado por eventos, de no inferioridad, con 4.832 pacientes con embolismo pulmonar agudo sintomático con o sin trombosis venosa profunda; comparamos rivaroxaban (15 mg cada 12 h las primeras 3 semanas, seguido de 20 mg cada día) con el tratamiento estándar de enoxaparina seguida de antivitamina K con ajuste de dosis durante 3, 6 o 12 meses. La variable principal de eficacia fue la recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) sintomática. La variable principal de seguridad fue una compuesta de hemorragia mayor y no mayor, pero clínicamente relevante.

**Resultados:** Rivaroxaban no fue inferior al tratamiento estándar (margen de no inferioridad: 2,0;  $p=0,003$ ) para la variable principal de eficacia, con 50 acontecimientos en el grupo de rivaroxaban, 2,1% frente a 44 en el grupo de tratamiento estándar (1,8%) (HR: 1,12; IC 95%: 0,75-1,68). La variable principal de seguridad ocurrió en el 10,3% de los pacientes del grupo de rivaroxaban y en el 11,4% del grupo de tratamiento estándar (HR: 0,90; IC 95%: 0,76-1,07;  $p=0,23$ ). Las hemorragias mayores ocurrieron en 26 pacientes (1,1%) en el grupo de rivaroxaban y en 52 pacientes (2,2%) en el grupo de tratamiento estándar (HR: 0,49; IC 95%: 0,31-0,79;  $p=0,003$ ). La frecuencia de otros efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

**Conclusiones:** Una pauta con dosis fijas de rivaroxaban se mostró no inferior al tratamiento estándar para el

tratamiento inicial y a largo plazo del embolismo pulmonar y mostró un perfil beneficio/riesgo más favorable.

## Comentario

En una publicación anterior los investigadores del grupo EINSTEIN ya comunicaron que la pauta de tratamiento con rivaroxaban como único fármaco desde el inicio, era igual de eficaz y seguro que el tratamiento estándar con enoxaparina seguido de antivitamina K, lo cual supone una gran simplificación en el tratamiento ya que únicamente se utiliza un solo fármaco por vía oral, y sin necesidad de controles para ajustar las dosis.

En el presente estudio con una muestra de 4.832 pacientes con embolismo pulmonar sintomático, rivaroxaban, al igual que ocurrió en los pacientes con trombosis venosa profunda, se muestra igual de eficaz que el tratamiento estándar. Sin embargo, en cuanto a la seguridad rivaroxaban, en este estudio muestra un perfil de seguridad superior al tratamiento estándar; ya que, si bien no hay diferencias significativas en la variable principal de seguridad predefinida (hemorragias mayores y no mayores, pero clínicamente relevantes), sí que hay diferencias significativas en la variable secundaria de seguridad de hemorragias mayores, con una reducción del 50% en el grupo de rivaroxaban; así como una menor incidencia de hemorragias en órgano crítico (6 en grupo de rivaroxaban y 27 en el grupo de tratamiento estándar). Además, al analizar la curva de Kaplan-Meyer de las hemorragias mayores se comprueba que las curvas empiezan a separarse ya desde los primeros días del tratamiento.

Los resultados del ensayo sugieren que el tratamiento con rivaroxaban en los pacientes con embolismo pulmonar sintomático, comparado con el tratamiento estándar, es un tratamiento igual de eficaz y más seguro en términos de hemorragias mayores, y es además, un tratamiento simplificado, ya que se utiliza un único fármaco por vía oral desde el inicio del tratamiento sin necesidad de controles para ajustes de dosis.

El rivaroxaban ya tenía la aprobación para el tratamiento de la trombosis venosa profunda por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) y por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). En base a este ensayo muy recientemente la EMA ha aprobado también su indicación en el tratamiento del embolismo pulmonar sintomático.

F. García-Bragado Dalmau y Grupo de Enfermedad Tromboembólica de la SEMI

## Rivaroxaban en la tromboprofilaxis en pacientes con enfermedad médica aguda

Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013;368:513-23.

**Introducción:** Se desconoce la duración más apropiada de la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en los pacientes hospitalizados por enfermedades médicas agudas. En este ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, se evalúa la eficacia y seguridad de la administración de rivaroxaban (RVX) oral administrado durante 35 días frente a enoxaparina (ENX) administrada durante 10 días.

**Métodos:** Un total de 8.101 pacientes de más de 40 años de edad hospitalizados por una enfermedad médica aguda fueron asignados aleatoriamente para recibir ENX (40 mg/día vía subcutánea [sc]) durante  $10 \pm 4$  días, y placebo oral durante  $35 \pm 4$  días, o RVX (10 mg/día oral, durante  $35 \pm 4$  días y placebo sc durante  $10 \pm 4$  días). La medición primaria fue la incidencia combinada de TEV proximal (TEVp) asintomático o sintomático hasta el día 10 (diseño de no inferioridad), y hasta el día 35 (diseño de superioridad). La medición principal de seguridad fue la combinación de hemorragia mayor o no mayor, pero relevante clínicamente.

**Resultados:** En los primeros 10 días, ocurrió TEVp en 78 de los 2.938 pacientes (2,7%) que recibieron RVX, y en 82 de los 2.993 (2,7%) que recibieron ENX (riesgo relativo [RR] 0,97; intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 0,71-1,31;  $p = 0,003$  para no inferioridad). Hasta el día 35 hubo TEVp en 131 de los 2.967 pacientes (4,4%) que recibieron RVX, y en 175 de los 3.057 (5,7%) que recibieron ENX (RR: 0,77; IC 95%: 0,62-0,96;  $p = 0,02$ ). Hasta el día 10, hubo una hemorragia relevante clínicamente en 111 de 3.997 pacientes (2,8%) del grupo de RVX y en 49 de 4.001 (1,2%) del grupo de ENX ( $p < 0,001$ ), y hasta el día 35 en 164 (4,1%) y en 67 (1,7%) pacientes respectivamente ( $p < 0,001$ ).

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España  
Correos electrónicos:  
fgarciafragado.girona.ics@gencat.cat, fbragado@comg.cat  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.02.004>

**Conclusiones:** En los pacientes con enfermedades médicas agudas, RVX no fue inferior a ENX para la duración estándar de tromboprofilaxis, de 10 días. La duración extendida de RVX redujo el riesgo de TEVp, pero se asoció a un mayor riesgo de sangrado.

### Comentario

El uso de ENX constituye el estándar de prevención de TEVp. Este estudio compara la eficacia y seguridad de la pauta establecida de ENX frente a una pauta más larga con RVX.

La comparación en el día 10 de tratamiento no demostró inferioridad para RVX. Sin embargo, los resultados mostrados se basan únicamente en un análisis «por protocolo», y hubo unas pérdidas de casi 1.000 pacientes por cada brazo del ensayo. La comparación a los 35 días, efectuada con metodología estadística de superioridad y por intención de tratar modificada (con pérdidas de hasta 700 sujetos), demostró superioridad significativa de RVX. Llama la atención que no se haya realizado un análisis por intención de tratar en el día 10, ya que podría arrojar unos resultados no tan favorables para RVX, así como que el diseño mantenga la rama de pacientes con ENX sin tratamiento activo más de la mitad del estudio. Este diseño puede favorecer *a priori* la ventaja en eficacia para RVX, pero aún así los datos de seguridad no son favorables para el nuevo anticoagulante dado que se observan hemorragias clínicamente relevantes con mayor frecuencia en el grupo de RVX tanto en el día 10 como en el 35.

Los resultados de este estudio no aconsejan incorporar en la práctica clínica habitual el uso de RVX como tromboprofilaxis para los pacientes ingresados con enfermedad médica aguda, dado que tiene más efectos adversos, debiendo prevalecer, a falta de más estudios, el uso de ENX.

M. Ruiz Muñoz  
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España  
Correo electrónico: [mruizm@fhalcorcon.es](mailto:mruizm@fhalcorcon.es)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.03.004>