



## REVISIÓN

# Tratamiento anticoagulante extendido de la enfermedad tromboembólica venosa con anticoagulantes orales directos



J.M. Calvo Romero<sup>a,\*</sup> y E.M. Lima Rodríguez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Ciudad de Coria, Coria, Cáceres, España

<sup>b</sup> Consultorio de Zarza la Mayor, Centro de Salud de Ceclavín, Ceclavín, Cáceres

### PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes orales directos;  
Enfermedad tromboembólica venosa;  
Tratamiento anticoagulante extendido

### KEYWORDS

Direct oral anticoagulants;  
Venous thromboembolic disease;  
Extended anticoagulant treatment

**Resumen** Los anticoagulantes orales directos han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. En este artículo se revisan los resultados de los anticoagulantes orales directos en los ensayos clínicos publicados en el tratamiento anticoagulante extendido (tras los 3-6 primeros meses iniciales de tratamiento) de la enfermedad tromboembólica venosa.

© 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Extended anticoagulant treatment of venous thromboembolic disease with direct oral anticoagulants

**Abstract** Direct oral anticoagulants have demonstrated efficacy and safety in the treatment of venous thromboembolic disease. A review is presented of the results of direct oral anticoagulants in the published clinical trials of extended anticoagulant treatment (after the first 3-6 months of treatment) of venous thromboembolic disease.

© 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmcalvoromero@gmail.com](mailto:jmcalvoromero@gmail.com) (J.M. Calvo Romero).

## Introducción

La duración óptima del tratamiento anticoagulante en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) viene determinada por los riesgos de recurrencia de la ETV y de hemorragia<sup>1</sup>. Se entiende por tratamiento anticoagulante extendido el que se realiza tras los 3-6 primeros meses iniciales de tratamiento sin una fecha programada de suspensión<sup>1</sup>. La guía CHEST publicada en 2016 sugiere el tratamiento anticoagulante extendido entre otros en los pacientes con ETV no provocada y un riesgo bajo-moderado de hemorragia (recomendación grado 2B)<sup>1</sup>.

En los últimos años se ha aprobado la indicación de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en el tratamiento de la ETV, trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar (TEP), debido a los resultados favorables en grandes ensayos clínicos con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán<sup>1,2</sup>. En este artículo se revisan los resultados de estos ACOD en los ensayos clínicos publicados en el tratamiento anticoagulante extendido de la ETV (tabla 1).

## Dabigatrán

El estudio RE-MEDY<sup>3</sup> comparó dabigatrán (150 mg/12 h) con warfarina en 2.856 pacientes con ETV (34% con TEP) que habían completado 3-12 meses de anticoagulación y que a criterio del investigador tenían un riesgo aumentado de recurrencia. Se excluyeron entre otros los pacientes con un riesgo alto de hemorragia o un aclaramiento de creatinina estimado menor de 30 ml/min. La edad media fue 54 años y el 61% fueron varones. El tiempo en rango terapéutico medio de los pacientes tratados con warfarina fue del 65%. Un 1,8% de los pacientes tratados con dabigatrán y un 1,3% de los tratados con warfarina presentaron recurrencia sintomática fatal o no fatal de la ETV a los 18 meses ( $p < 0,001$ , para no inferioridad del dabigatrán). Un 0,9% de los pacientes tratados con dabigatrán y un 1,3% de los tratados con warfarina presentaron hemorragia mayor ( $p = 0,06$ ). Un 5,6% y un 10,2% respectivamente presentaron hemorragia mayor o clínicamente relevante ( $p < 0,001$ ).

El estudio RE-SONATE<sup>3</sup> comparó dabigatrán (150 mg/12 h) con placebo en 1.343 pacientes con ETV (32% con TEP) que habían completado 6-18 meses de anticoagulación y que a criterio del investigador no tenían un riesgo aumentado de recurrencia. Se excluyeron entre otros los pacientes con riesgo alto de hemorragia o un aclaramiento de creatinina estimado menor de 30 ml/min. La edad media fue 56 años y el 55% fueron varones. Un 0,4% de los pacientes tratados con dabigatrán y un 5,6% de los que recibieron placebo presentaron recurrencia sintomática fatal o no fatal de la ETV o muerte inexplicada a los 6 meses ( $p < 0,001$ ). Un 0,3% de los pacientes tratados con dabigatrán y ninguno de los que recibieron placebo presentaron hemorragia mayor ( $p > 0,05$ ). Un 5,3% y un 1,8% respectivamente presentaron hemorragia mayor o clínicamente relevante ( $p = 0,001$ ).

## Rivaroxabán

El estudio EINSTEIN-Extension<sup>4</sup> comparó rivaroxabán (20 mg/día) con placebo durante 6-12 meses en 1.196 pacientes con ETV (38% con TEP) que habían completado

previamente de 6 a 12 meses de anticoagulación. Incluyó pacientes en los que se considerada igualmente adecuado continuar o suspender la anticoagulación tras el periodo inicial de tratamiento. La edad media fue 58 años y el 58% fueron varones. Se excluyeron entre otros a los pacientes con riesgo alto de hemorragia o un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. Un 1,3% de los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron una recurrencia sintomática fatal o no fatal de la ETV frente a un 7,1% de los que recibieron placebo ( $p < 0,001$ ). Un 0,7% de los pacientes tratados con rivaroxabán tuvieron una hemorragia mayor frente a ninguno de los que recibieron placebo ( $p = 0,11$ ). Un 6% y un 1,2% respectivamente presentaron hemorragia mayor o clínicamente relevante ( $p < 0,001$ ).

El estudio EINSTEIN-CHOICE<sup>5</sup> incluyó 3.396 pacientes con ETV que habían completado 6-12 meses de tratamiento anticoagulante. Eran pacientes en los que se considerada igualmente adecuado continuar o suspender la anticoagulación tras el periodo inicial de tratamiento. La edad media fue 58 años y el 55% fueron varones. Aproximadamente un 33% había tenido TEP y en el 60% el episodio había sido provocado. Se excluyeron entre otros a los pacientes con riesgo alto de hemorragia o un aclaramiento de creatinina calculado inferior a 30 ml/min. En este ensayo clínico a doble ciego se comparó rivaroxabán (10 o 20 mg/día) con aspirina (100 mg/día). El tratamiento se mantuvo hasta 12 meses. Un 1,5% de los pacientes tratados con 20 mg de rivaroxabán y un 1,2% de los tratados con 10 mg de rivaroxabán presentaron recurrencia sintomática fatal o no fatal de la ETV frente al 4,4% de los tratados con aspirina ( $p < 0,001$ , para ambas comparaciones). Las tasas de hemorragia mayor fueron 0,5% y 0,4% frente a 0,3%, respectivamente ( $p > 0,05$ , para ambas comparaciones). Las tasas de hemorragia no mayor clínicamente relevante fueron 2,7% y 2% frente a 1,8%, respectivamente ( $p > 0,05$ , para ambas comparaciones). El número de pacientes necesario a tratar durante un año para evitar una recurrencia sería 33 con la dosis de 20 mg de rivaroxabán y 30 con la dosis de 10 mg de rivaroxabán en comparación con aspirina. En el análisis de subgrupos, la superioridad de rivaroxabán frente a aspirina en la prevención de recurrencias de ETV se mantuvo tanto en los pacientes con ETV provocada como con ETV no provocada.

## Apixabán

En el estudio AMPLIFY-EXT<sup>6</sup> se compararon 2 dosis de apixabán (5 mg/12 h y 2,5 mg/12 h) con placebo en 2.482 pacientes con ETV (35% con TEP) que habían completado un periodo inicial de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante. Incluyó pacientes en los que se considerada igualmente adecuado continuar o suspender la anticoagulación tras el periodo inicial de tratamiento. La edad media fue 56 años y el 58% fueron varones. Se excluyeron entre otros a los pacientes con creatinina plasmática superior a 2,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina calculado inferior a 25 ml/min, enfermedad hepática significativa, anemia o trombocitopenia. A los 12 meses, un 1,7% de los pacientes tratados con 5 mg de apixabán y un 1,7% de los tratados con 2,5 mg de apixabán presentaron recurrencia sintomática fatal o no fatal de la ETV frente al 8,8% de los tratados con placebo ( $p < 0,001$ , para ambas comparaciones). Las tasas de

**Tabla 1** Resumen de los ensayos clínicos revisados

Ensayo clínico	Fármaco estudiado	Comparador	Duración	Recurrencia ETV	Hemorragia mayor
RE-MEDY	Dabigatrán 150 mg/12 h	Warfarina (TRT 65%)	18 meses	1,8 vs. 1,3 <sup>*</sup>	0,9 vs. 1,3 <sup>*</sup>
RE-SONATE	Dabigatrán 150 mg/12 h	Placebo	6 meses	0,4 vs. 5,6 <sup>**</sup>	0,3 vs. 0% <sup>*</sup>
EINSTEIN-Extension	Rivaroxabán 20 mg/día	Placebo	6-12 meses	1,3 vs. 7,1 <sup>**</sup>	0,7 vs. 0% <sup>*</sup>
EINSTEIN-CHOICE	Rivaroxabán 20 y 10 mg/día	Aspirina 100 mg/día	hasta 12 meses	1,5 y 1,2 vs. 4,4% <sup>**</sup>	0,5 y 0,4 vs. 0,3% <sup>*</sup>
AMPLIFY-EXT	Apixabán 5 y 2,5 mg/12 h	Placebo	12 meses	1,7 y 1,7 vs. 8,8% <sup>**</sup>	0,1 y 0,2 vs. 0,5% <sup>*</sup>
HOKUSAKI-VTE	Edoxabán 60 mg/día	Warfarina (TRT 63,5%)	12 meses <sup>a</sup>	<0,1 y 0,1% <sup>*</sup>	4,5 vs. 4% <sup>*</sup>

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TRT: tiempo en rango terapéutico.

<sup>a</sup> Duración desde el inicio de la anticoagulación.

<sup>\*</sup> No significación estadística.

<sup>\*\*</sup> Significación estadística ( $p < 0,05$ ).

hemorragia mayor fueron 0,1% y 0,2% frente a 0,5%, respectivamente. Las tasas de hemorragia no mayor clínicamente relevante fueron 4,2% y 3% frente a 2,3%, respectivamente (RR 1,82 [1,05-3,18] y 1,29 [0,72-2,33], para ambas comparaciones). El número de pacientes necesario a tratar durante un año para evitar una recurrencia sería 14 y el número de pacientes necesario a tratar para causar una hemorragia mayor o clínicamente relevante sería 200.

## Edoxabán

El estudio HOKUSAKI-VTE comparó edoxabán con warfarina en pacientes con ETV. Un total de 3.320 pacientes de este estudio completaron 12 meses de tratamiento<sup>7</sup>. La edad media fue 57 años, el 37% tuvieron TEP y en un 74% la ETV se consideró no provocada. Solo un paciente (<0,1%) tratado con edoxabán y 2 pacientes (0,1%) tratados con warfarina tuvieron una recurrencia sintomática de la ETV. Las tasas de hemorragia mayor o clínicamente relevante fueron 4,5% y 4%, respectivamente (HR 1,11 [0,80-1,55]).

## Conclusiones

Dabigatrán es el único ACOD que se ha comparado con warfarina en el tratamiento extendido de la ETV<sup>3</sup>. En pacientes con ETV con un riesgo aumentado de recurrencia, dabigatrán tuvo igual eficacia que warfarina en la prevención de recurrencias con un riesgo menor de hemorragia mayor o clínicamente relevante en un gran ensayo clínico de 18 meses de duración<sup>3</sup>.

Dabigatrán, rivaroxabán y apixabán han demostrado frente a placebo en ensayos clínicos de 6-12 meses de duración una gran eficacia en la prevención de recurrencias de ETV sin un aumento significativo de las hemorragias mayores en pacientes que no tenían un riesgo aumentado de recurrencia o en los que se considerada igualmente adecuado continuar o suspender la anticoagulación tras el periodo inicial de tratamiento<sup>3,4,6</sup>. Sobre edoxabán sólo disponemos de los datos de los pacientes tratados durante 12 meses en el estudio HOKUSAKI-VTE, con una eficacia y seguridad similar a la warfarina<sup>7</sup>.

Los resultados de rivaroxabán en el estudio EINSTEIN-CHOICE son interesantes, ya que una dosis intermedia (10 mg/día) de rivaroxabán durante hasta 12 meses fue muy eficaz en la prevención de recurrencias de ETV con tasas

bajas de hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente relevante en pacientes en los que se considerada igualmente adecuado continuar o suspender la anticoagulación tras el periodo inicial de tratamiento<sup>5</sup>.

Con los datos disponibles, se puede afirmar que los ACOD son una opción eficaz y segura en muchos de nuestros pacientes con ETV en los que se considere el tratamiento anticoagulante extendido, siempre que tengan un perfil similar al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos publicados. Hay que destacar que la población anciana está escasamente representada en estos ensayos clínicos, ya que la edad media en ninguno de ellos superó los 60 años. Tampoco los resultados de estos ensayos clínicos son aplicables a pacientes con alto riesgo de hemorragia o un aclaramiento de creatinina reducido (menor de 25-30 ml/min), ya que estos pacientes fueron excluidos. En los pacientes con ETV con riesgo alto de recurrencia solo tenemos datos sobre dabigatrán<sup>3</sup>. Además, no tenemos información sobre la eficacia y seguridad de los ACOD a largo plazo (más allá de los 6-18 meses de tratamiento). Es posible que en un futuro próximo las recomendaciones sobre el tratamiento anticoagulante extendido en la ETV se modifiquen, teniendo en cuenta los resultados de los ACOD en esta indicación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52.
2. Calvo Romero JM, Lima Rodríguez EM. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Semergen*. 2013;39:146-9.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al., RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18.
4. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al., EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
5. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al., EINSTEIN CHOICE Investigators.

- Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376:1211–22.
6. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al., AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699–708.
  7. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MP, Grosso MA, Segers A, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol.* 2016;3:e228–36.