

Menor riesgo de hemorragia grave durante el tratamiento de la trombosis venosa profunda con los anticoagulantes orales directos

Lower risk of severe bleeding during the treatment of deep vein thrombosis with direct oral anticoagulants

Comentado de:

Wang X, Ma Y, Hui X, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Apr 14;4(4):CD010956. doi: 10.1002/14651858.CD010956.pub3. PMID: 37058421¹

Objetivo

Evaluar la efectividad y la seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), como los inhibidores directos de la trombina (IDT) y los inhibidores del factor Xa, versus los anticoagulantes convencionales (heparina y antagonistas de la vitamina K) para el tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda (TVP).

Diseño y fuentes de datos

Revisión sistemática. Fueron realizadas búsquedas en el Registro Especializado Vascular Cochrane, CENTRAL, MEDLINE, Embase y CINAHL y las plataformas de registro internacional de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ClinicalTrials.gov hasta marzo de 2022.

Selección de estudios

Fueron seleccionados los ensayos controlados aleatorizados (ECA) que incluyeron pacientes con una TVP confirmada mediante técnicas estándar de diagnóstico por imagen— y los asignaron a recibir tratamiento con ACOD en comparación con la anticoagulación convencional o entre tipos de ACOD.

Extracción de datos

Fueron empleados los métodos estándar de Cochrane. Los desenlaces primarios fueron la incidencia de tromboembolia venosa (TEV) recurrente, TVP recurrente y tromboembolismo pulmonar (TEP). Los secundarios incluyeron la mortalidad por todas las causas, la incidencia de hemorragia grave (sangrado mortal,

hemorragia sintomática en un área u órgano crítico, caída de la hemoglobina >1,2 mmol/L o necesidad de 2 o más transfusiones), el síndrome posttrombótico y la calidad de vida. El marco GRADE fue utilizado para evaluar la certeza de la evidencia para cada resultado.

Resultados principales

En total, fueron incluidos 21 ECA con 30.895 participantes: tres con ITD orales (dabigatrán, ximelagatrán), 17 con inhibidores orales del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un ensayo de tres brazos con un ITD oral (dabigatrán) y un inhibidor del factor Xa (rivaroxabán) en comparación con anticoagulantes convencionales. No hubo estudios que compararan ACOD entre sí.

La Tabla 1 detalla los resultados principales. Alta certeza de evidencia muestra que las personas tratadas con ACOD experimentan menos hemorragias graves a los siete meses en comparación con la anticoagulación estándar (11 versus 18 por 1000 personas). Moderada certeza de evidencia muestra que probablemente haya poca o ninguna diferencia en los resultados de eficacia. Un solo ECA (65 participantes) encontró una pequeña mejora en la calidad de vida (componentes físicos y psicológicos) con ITD.

Conclusiones de los autores

Esta revisión sistemática sugiere que los ACOD pueden ser superiores a la terapia convencional en términos de seguridad (hemorragia importante) y probablemente haya poca o ninguna diferencia en términos de eficacia (TEV recurrente, TVP recurrente, TEP y mortalidad por todas las causas). Los ACOD redujeron la tasa de hemorragia mayor en comparación con la anticoagulación convencional. La certeza de la evidencia fue moderada o alta.

Tabla 1. Anticoagulantes orales de acción directa vs. anticoagulación convencional para el tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda. Abreviaturas: ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; IC: intervalo de confianza; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.

ACOD	Desenlace	OR (IC 95 %)	Estudios (Participantes)	Certeza de evidencia
Inhibidores directos de la trombina	TEV recurrente	1,17 (0,83 a 1,65)	3 (5.994)	moderada
	TVP recurrente	1,11 (0,74 a 1,66)	3 (5.994)	moderada
	TEP mortal	1,32 (0,29 a 6,02)	3 (5.994)	moderada
	TEP no mortal	1,29 (0,64 a 2,59)	3 (5.994)	moderada
	Mortalidad global	0,66 (0,41 a 1,08)	1 (2.489)	moderada
	Tasa de hemorragia grave	0,58 (0,38 a 0,89)	3 (5.994)	alta
Inhibidores del factor Xa	TEV recurrente	0,85 (0,71 a 1,01)	13 (17.505)	moderada
	TVP recurrente	0,70 (0,49 a 1,01)	9 (16.439)	moderada
	TEP mortal	0,18 (0,69 a 2,02)	6 (15.082)	moderada
	TEP no mortal	0,93 (0,68 a 1,2)	7 (15.166)	moderada
	Mortalidad global	0,87 (0,67 a 1,14)	9 (10.770)	moderada
	Tasa de hemorragia grave	0,63 (0,45 a 0,89)	17 (18.066)	alta



Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: Chief Scientist Office, Scottish Government Health Directorates, The Scottish Government, UK. Los autores no presentaron conflictos de interés.

Comentario

La anticoagulación es un estándar de tratamiento en la enfermedad tromboembólica venosa por su alto riesgo de recurrencia, progresión y mortalidad. Sin embargo, esta terapéutica aumenta las probabilidades de presentar una hemorragia mayor. El tratamiento convencional incluye un inhibidor indirecto de la trombina como la heparina no fraccionada o la heparina de bajo peso molecular, seguido de antagonistas de la vitamina K para la anticoagulación a largo plazo. Entre sus desventajas se encuentran las numerosas interacciones con otras drogas o alimentos y su rango terapéutico estrecho, con la consecuente necesidad de realizar controles periódicos de laboratorio (razón internacional normalizada o RIN) para realizar ajustes de dosis, aunque son drogas de bajo costo y su antídoto está fácilmente disponible en caso de sangrado. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) también son parte del abanico terapéutico disponible. En todos los casos debe hacerse una valoración individual de los riesgos que representa la enfermedad tromboembólica venosa y sus diferentes estrategias terapéuticas, considerando las preferencias del paciente².

En esta revisión sistemática, aunque no mostraron mayor eficacia que con la anticoagulación convencional en resultados importantes como el tromboembolismo venoso recurrente, la trombosis venosa profunda recurrente, la incidencia de tromboembolismo pulmonar y la mortalidad por todas las causas, los ACOD sí demostraron reducir siete hemorragias mayores cada 1000 personas con una certeza de evidencia alta¹.

Vale la pena destacar que si bien estas drogas son más onerosas, se ha determinado que pueden ser costoefectivas —a través de la reducción de los costos asociados al monitoreo y el menor riesgo de eventos de sangrado— en ámbitos de mayor disponibilidad de recursos, como el Reino Unido³.

Conclusiones de la comentadora

La hemorragia mayor es un evento adverso que tiene gran impacto en la morbimortalidad del paciente anticoagulado, por lo tanto, la posibilidad de usar un fármaco que reduzca su riesgo sin perder eficacia, así como la mayor practicidad de uso inclinan la balanza hacia una estrategia más segura, como los ACOD. Sin embargo, es necesario tener precaución ante la presencia de insuficiencia renal y el costo de estos fármacos puede ser excesivamente alto para algunos pacientes y sistemas de salud. Futuros estudios deberían determinar un ranking de eficacia y seguridad entre los distintos ACOD, así como su costo-efectividad en ámbitos de bajos recursos.

Verónica Ferrer [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. veronica.ferrer@hospitalitaliano.org.ar]

Ferrer V. Menor riesgo de hemorragia grave durante el tratamiento de la trombosis venosa profunda con los anticoagulantes orales directos. *Evid Actual Pract Ambul.* 2023;26(3):e007087. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V26I4.7087>. Comentado de: Wang X, Ma Y, Hui X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Apr 14;4(4):CD010956. doi: 10.1002/14651858.CD010956.pub3. PMID: 37058421

Referencias

1. Wang X, Ma Y, Hui X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD010956.
2. Hull RD, Lip GYH. Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management. In: Mandel J, Douketis JD, editors. *Up To Date.* Topic 95395 Version 91.0. UpToDate: Wolters Kugler; 2023.
3. National Institute for Health and Care Excellence . Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. NICE guideline [NG158]; 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>.