

Uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con trombofilia, síndrome antifosfolípido o trombosis venosa en sitios inusuales

Núria Claros Barrachina. Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Plana, Villarreal.

PALABRAS CLAVE: Síndrome antifosfolípido, trombosis venosa cerebral, anticoagulantes orales directos, trombofilia adquirida, trombosis venosa esplácnica.

KEYWORDS: *Antiphospholipid syndrome; Cerebral venous thrombosis; Direct oral anticoagulants; Inherited thrombophilia; Splanchnic venous thrombosis.*

Especialidades: Hematología y hemoterapia, Medicina General, Medicina Interna, Reumatología, Ginecología, Neurología.

Revista original: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29402471>

ABSTRACT

Los nuevos anticoagulantes orales directos (NACO) están indicados en el tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE). Sin embargo, su uso en ETE inusual, trombosis venosa cerebral (TVC) y trombosis venosa esplácnica (TVS), pacientes con trombofilia congénita y trombofilia adquirida, sigue siendo controvertido. Existen algunos datos del uso de NACO en el tratamiento inicial o de mantenimiento a largo plazo en pacientes con TVC o TVS, pero su eficacia no está clara. Sí podría ser adecuado su uso en trombofilia congénita. Sin embargo, en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) su uso es más polémico. Los ensayos clínicos aleatorizados, actualmente en curso, deberían ofrecer una visión definitiva de los perfiles de eficacia y seguridad de los NACO en estas poblaciones de pacientes.

The new direct oral anticoagulants (NACO) are indicated in the treatment and prevention of venous thromboembolic disease (VTE). However, the use in unusual VTE, cerebral venous thrombosis (CVT) and splanchnic venous thrombosis (SVT), patients with congenital thrombophilia and acquired thrombophilia, remains controversial. There are some data on the use of NACO in initial treatment or long-term maintenance in patients with CVT or TVS, but its efficacy is not clear. It could be adequate in congenital thrombophilia. However, in patients with APS, its use is more controversial. Randomized clinical trials, currently underway, should offer a definitive view of the efficacy and safety profiles of NACOs in these patient populations.

RESUMEN

Los NACOs están indicados en el tratamiento de ETE, sin embargo, su uso en trombosis inusuales como TVC, TVE o trombofilia es controvertido. La trombofilia puede ser congénita (Factor V Leiden –FVL-, gen protrombina –GP-, déficit de proteína S (PS) y/o c (PC), antitrombina –AT-) o adquirida, como el SAF. El mayor riesgo de trombosis se atribuye a deficiencias PC y PS y al SAF. Estas trombofilias plantean un desafío debido a la severidad de los resultados clínicos.

Este estudio realiza una búsqueda en PubMed (1 de enero de 2009 a 14 de junio de 2016) de artículos sobre trabajos originales. Los ensayos en curso se cribaron en clinicaltrials.gov. Se encontraron dos *case report* de NACO en **FVL** (no se encontró su uso en GP). En uno se observó una resolución completa de una trombosis venosa ovárica espontánea con rivaroxaban en FVL homocigoto, sin aumento de sangrado. En otro caso con TVP, TEP y mutación de FVL, en cambio, se observó sangrado gastrointestinal durante el mantenimiento anticoagulante.

En cuanto al **déficit de PC** y/o S, se encontraron sólo 2 pacientes con deficiencia PC y 3 con deficiencia de PS. Los NACOs se prefieren, ya que los AVK disminuyen estas proteínas, aumentando el riesgo de trombosis al inicio. Además, pueden ser una opción en casos de necrosis cutánea en déficit de PC.

En el **SAF** el uso de NACOs es controvertido. Se han encontrado varios casos que engloban 151 pacientes con SAF y NACOs (rivaroxaban n=129 y dabigatran n=21, apixaban n=1). En ellos se ha visto que los NACOs pueden ofrecer una alternativa efectiva. Rivaroxaban no aumentó el riesgo trombótico ni hemorrágico y mejoró la calidad de vida, pero no redujo los niveles endógenos de trombina (*primary outcome*). Sin embargo, no logró prevenir la trombosis en 8 pacientes con SAF de alto riesgo (3 triple positivos y 2 con trombosis arteriales previas).

Actualmente existen 3 ensayos clínicos abiertos de NACOs en el SAF (2 con rivaroxaban –uno de ellos para triple positivos- y 1 con apixaban).

La **TVC** aumenta en casos de trombofilia y anticonceptivos orales. Se encontraron varios estudios con 34 pacientes (17 con dabigatran y 17 con rivaroxaban) con TVC tratados con NACOs. En ellos, las tasas de recanalización y los resultados clínicos fueron buenos. Hay en estos momentos un ensayo clínico en pacientes con TVC que compara dabigatran con warfarina.

La **TVS** incluye: trombosis venosa mesentérica (TVM), portal (TVP), y el síndrome de Budd-Chiari (SBC). Estos pacientes tienen mayor riesgo de hemorragias y trombosis recurrente. Se han encontrado casos aislados de pacientes que recibieron rivaroxaban y apixaban, con buena tolerancia y sin sangrado significativo. Se vio una reaparición de la TVP tras 2 meses de interrumpir el rivaroxaban, que se resolvió tras la introducción del mismo. Hay un ensayo clínico en curso en pacientes con TVS con rivaroxaban.

COMENTARIO

Los eventos trombóticos son una causa importante de mortalidad y morbilidad, sobre todo en la ETEV (trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [TEP]).

Hoy en día el anticoagulante por excelencia sigue siendo el antivitamina K. Sin embargo, los NACOs, ofrecen una atractiva alternativa, pues tienen una acción anticoagulante rápida, una vida media corta y bajo potencial de interacciones con alimentos y medicamentos. No precisan monitorización (salvo función renal) y presentan una ventana terapéutica amplia con una dosis fija. Además, tienen menor incidencia de hemorragias graves (incluida hemorragia intracraneal).

El mayor problema es la falta de evidencia de los NACOs en el entorno clínico previamente presentado (CVT, SVT, trombofilia mayor y menor hereditaria, y SAF no arterial).

En un estudio de 56 pacientes con SAF y NACOs (87,5% tratados con rivaroxaban, 7,3% dabigatrán y 5,4% apixaban) se objetivó trombosis recurrente en 6 (4 triple positivos). Dos

pacientes (3,6%) experimentaron sangrado grave. Sugieren que los NACOs son seguros en pacientes con SAF, pero debe confirmarse en estudios más amplios (1).

Parece que un problema que podemos encontrar es la recurrencia de trombosis al suspender los NACOs, pero vemos estudios con TEP y TVP en tratamiento con AVK, con nuevos episodios de ETEV al suspender el tratamiento.

Así, un estudio con 663 pacientes y un seguimiento de 5 años observó ETEV recurrente en un 5% (IC 95%: 4,2-5,8%) con un riesgo acumulado de 29,6% a los 8 años (2).

En una revisión bibliográfica se observó que los AVK reducen el riesgo relativo de ETEV recurrente en > 90% y los NACOs (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) reducen el riesgo relativo en > 80%, pero el riesgo de hemorragia mayor fue mayor en los AVK que con placebo/observación (3).

En otro estudio se siguió a 1626 pacientes durante 10 años (sin tratamiento anticoagulante tras ETEV). Un 22,9% presentaron episodios recurrentes de ETEV. Se vio mayor riesgo en pacientes con ETEV espontánea, trombofilia, aumento de edad y en pautas más cortas de anticoagulación (4).

Por tanto, parece que los NACOs pueden ofrecer más ventajas que los AVK en el tratamiento y prevención de ETEV con eficacia comparable o incluso mejor en seguridad. Sin embargo, hay una escasez de datos disponibles en su uso en TEV inusual o trombofilia. Debemos esperar los resultados de los ensayos clínicos que están ya en marcha.

BIBLIOGRAFIA

1. The use of direct oral anticoagulants in 56 patients with antiphospholipid syndrome. Malec K, Góralczyk T, Undas A. *Thrombosis Research* 152 (2017)
2. Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-national cohort. Rodger M, Scarvelis D, Kahn SR, et al. *Thrombosis Research* 143 (2016) 152–158.
3. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G et al. *BMJ* 2013;347
4. The Risk Off Recurrent Venous Thromboembolism After Discontinuing anticoagulation In Patients With Acute Proximal Deep Vein Thrombosis Or Pulmonary Embolism. A Prospective Cohort Study In 1,626 Patients. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V et al. *Haematologica/the hematology journal* 2007