

CAPÍTULO XIII

Necesidad de mantener el tratamiento anticoagulante tras el episodio de trombosis venosa profunda

FRANCISCO EPELDE GONZALO
*Director del Servicio de Urgencias.
Fundació Sanitaria d'Igualada. Barcelona.*

Introducción

Una vez se ha instaurado el tratamiento inicial con heparina, tras un episodio de trombosis venosa profunda (TVP), es necesario el seguimiento del tratamiento anticoagulante a largo plazo, a fin de prevenir la tromboembolia que puede ocurrir de una manera recurrente. Son muchos los estudios que demuestran el beneficio del tratamiento anticoagulante a largo plazo, pero básicamente 2 han demostrado que el tratamiento profiláctico demasiado corto o de baja intensidad provoca una elevada tasa de recurrencia. En 1979 Hull et al¹ asignaron aleatoriamente a un grupo de pacientes que habían recibido tratamiento inicial con heparina de 15 días, el inicio de tratamiento con warfarina durante 3 meses, frente a ausencia de tratamiento. En el grupo tratado con warfarina, la tromboembolia recurrente fue del 0% frente al 29% en los que no recibieron el tratamiento. En 1985, Lagersted et al² realizaron un diseño similar en pacientes que habían sufrido una TVP y habían sido anticoagulados con heparina sódica durante 14 días.

PROTOSCOLOS ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Los pacientes fueron, en este caso, aleatorizados al tratamiento con warfarina, controlando las dosis de anticoagulación, frente a 5.000 UI/12 h de heparina sódica subcutánea a dosis fija y sin controles de anticoagulación. En este caso las tasas de recurrencia de tromboembolia a los 3 meses fueron del 0% en el grupo tratado con warfarina frente al 47% de los tratados con heparina subcutánea y sin ajuste de dosis. Queda, pues, claro en vista de estos 2 estudios, que tras un episodio de TVP existe un alto riesgo de recurrencia, y que debe realizarse un tratamiento anticoagulante prolongado posterior.

¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento anticoagulante después del episodio de TVP?

La duración del tratamiento anticoagulante después de un episodio de TVP debe determinarse dependiendo del riesgo de hemorragia y el de tromboembolia recurrente. Los pacientes con TVP que se manifiestan tras una intervención quirúrgica o bien una enfermedad médica limitada deberían tratarse durante 6 semanas a 3 meses³⁻⁴. Los pacientes que han sufrido una TVP sin factores de riesgo aparentes tienen inicialmente un riesgo de recurrencia mayor, una vez que se ha suspendido la anticoagulación, motivo por el que se aconseja un tratamiento de al menos 6 meses⁵⁻⁶. En el grupo de pacientes con una única TVP idiopática y con una mutación del factor V Leiden, la duración de la anticoagulación no queda clara, y algunos autores recomiendan, al menos, un año de tratamiento⁷. Los tratamientos a muy largo plazo, e incluso indefinidos, quedan limitados a enfermos con trombosis venosa idiopática, que se acompaña de factores de riesgo de recurrencia persistentes, como pueden ser una neoplasia metastásica y ciertas situaciones de hipercoagulabilidad (déficit de proteína C o S, anticuerpos anti-

Necesidad de mantener el tratamiento anticoagulante

fosfolípido, mutaciones homocigóticas del factor V Leiden y déficit de antitrombina)⁸.

¿Qué fármacos podemos utilizar para la anticoagulación a largo plazo?

Son básicamente dos: anticoagulación oral con derivados cumarínicos y heparinas de bajo o alto peso molecular⁹. En un futuro no lejano podremos contar en el arsenal terapéutico con los anti-trombóticos, directos como el ximelagatran.

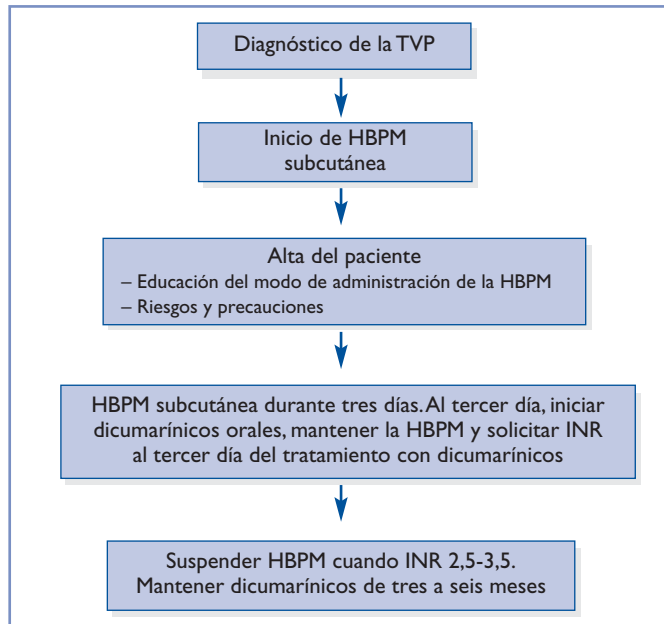
Heparinas

La heparina no fraccionada subcutánea, que se había utilizado a dosis fijas de 5.000 U subcutáneas cada 12 h hace años, no aporta protección suficiente a los pacientes con TVP proximal o tromboembolia pulmonar.

Dos ensayos aleatorizados evidencian que las heparinas de bajo peso molecular son eficaces en profilaxis secundaria¹⁰⁻¹¹. En el primero de los ensayos, la eficacia y la seguridad de la enoxaparina (4.000 U subcutánea de enoxaparina diarias) se compararon con las de la warfarina, con un INR entre 2,0 y 3,5, en un total de 187 pacientes con TVP y tratados previamente durante 10 días con heparina no fraccionada. La recurrencia de la trombosis no fue estadísticamente significativa en ambos grupos; sin embargo, las complicaciones hemorrágicas fueron significativamente inferiores ($p = 0,04$) en el grupo tratado con enoxaparina. No obstante, al año se evidenció una tasa de recurrencia superior en el grupo tratado con heparina de bajo peso molecular frente a los tratados con warfarina (el 17 y el 9%, respectivamente), pero este dato no puede ser comparable, ya que el

grupo tratado con warfarina recibió tratamiento anticoagulante más prolongado una vez finalizado el estudio. En el segundo de los estudios a los que nos referimos, se aleatorizó a los pacientes a recibir 5.000 UI de dalteparina subcutánea cada 12 h frente a una dosis fija de 10.000 UI subcutáneas cada 12 h de heparina no fraccionada en un grupo de ochenta enfermos con TVP, tromboembolia pulmonar y contraindicaciones formales para la administración de dicumarínicos. Durante el estudio de 3 meses no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la recurrencia de la TVP, la tromboembolia pulmonar y la tasa de hemorragia.

Figura 1.



Anticoagulación oral

Los derivados cumarínicos son antagonistas de la vitamina K que interfieren en la carboxilación de los factores de la coagulación dependientes de dicha vitamina (factores II, VII, IX y X) así como de las proteínas C y S (fig. 1). La warfarina es el cumarínico más utilizado en Estados Unidos mientras que el acenocumarol es el más utilizado en España.

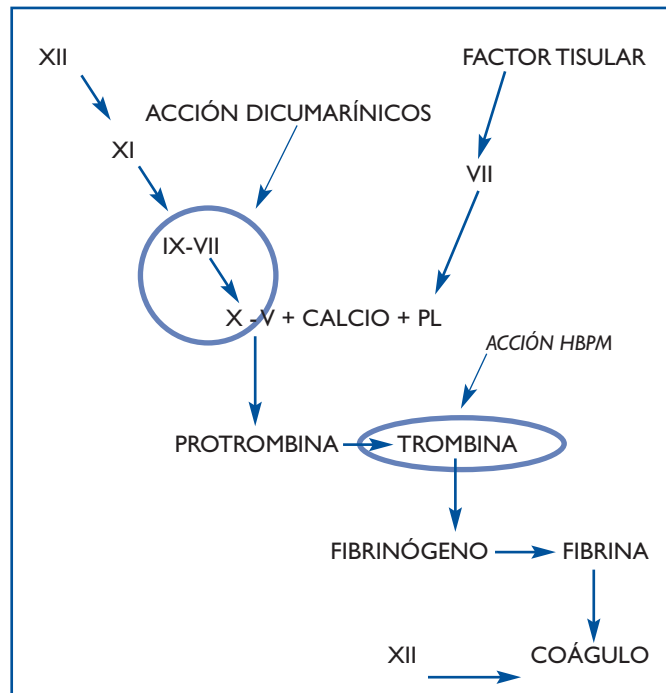
Aunque existe un preparado inyectable disponible de la warfarina (no así del acenocumarol), la vía de administración más frecuente es la oral. Uno de los problemas más importantes de los derivados cumarínicos que se utilizan por vía oral es que existe una variabilidad sustancial en la relación dependiente de la dosis. Una posible explicación a este hecho es el resultado de la diferencia de absorción de la warfarina entre los individuos y los factores no farmacológicos, como son el cumplimiento de la terapéutica del paciente o la información con respecto al seguimiento anticoagulante que recibe el paciente, ya que un cambio significativo en los fármacos de base o incluso en la dieta pueden modificar de manera sustancial el buen control de la anticoagulación.

El tiempo de protrombina es la prueba global de anticoagulación que determina el tiempo necesario para que un plasma decalcificado coagule al añadir calcio y tromboplastina tisular¹² y es la prueba que se utiliza para controlar el tratamiento anticoagulante con dicumarínicos. Esta prueba es sensible a reducciones en valor de 3 de los 4 factores de la coagulación que dependen de la vitamina K (protrombina, factor VII, factor X). Debido a que las tromboplastinas actualmente disponibles en el mercado varían ampliamente en su respuesta en relación con los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, los resultados del TP determinados con diferentes reactantes se expresan en INR¹³.

PROTOSCOLOS ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La utilización de anticoagulantes orales se asocia con una reducción de más del 90% de embolias recurrentes tras una TVP¹⁴. Una dosis de anticoagulación suficiente para obtener un INR de entre 2,0 y 3 es tan eficaz como la que obtiene un INR mayor (3,0-4,5), pero con una menor tasa de hemorragias¹⁵. Pese a que algunos autores recomiendan un INR mayor (entre 3,0-4,0) en enfermos con anticuerpos antifosfolípido, este tema es controvertido¹⁶.

Figura 2.



Necesidad de mantener el tratamiento anticoagulante

A pesar de que los dicumarínicos tienen una rápida absorción oral, su efecto anticoagulante no suele observarse hasta 2 días después de haber iniciado el tratamiento, y además su primer efecto afecta al factor VII; esto tiene un efecto antitrombótico reducido. Además, como los dicumarínicos hacen descender de manera temprana las proteínas C y S, que tienen un efecto anticoagulante natural, descensos rápidos de éstas ponen al paciente en una situación transitoria de hipercoagulabilidad. Estos hechos hacen que sea recomendable solapar un dicumarínico con heparina durante, al menos, 3 a 5 días hasta que el INR esté en valores terapéuticos durante al menos 2 días consecutivos (**fig. 2**)¹⁷.

Los efectos secundarios más frecuentes de los dicumarínicos son las hemorragias; no obstante, la frecuencia de la hemorragia letal es de tan sólo el 0,5%¹⁸⁻¹⁹; el riesgo de sangrado está influido básicamente por un mal control de la terapéutica antitrombótica.

Situaciones especiales

Embarazo

Se desconoce la incidencia de TVP asociada al embarazo, pero parece situarse entre el 0,05 y 0,09²⁰. La heparina no fraccionada se ha utilizado de manera habitual como tratamiento habitual de la TVP asociada al embarazo debido a los efectos teratogénicos de los dicumarínicos²¹; no obstante, las heparinas de bajo peso molecular muestran una alta seguridad²². Tras el parto, debería administrarse un dicumarínico, ya que parece más seguro para los niños que reciben leche materna²³. El tratamiento antitrombótico oral debería mantenerse durante al menos 3 meses.

Fracaso de la anticoagulación oral

La incapacidad para mantener una anticoagulación oral adecuada provoca una tromboembolia recurrente que puede ser sintomática. El fallo del tratamiento es muy infrecuente y puede verse en un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer²⁴⁻²⁵ y con síndrome antifosfolípido²⁶⁻²⁷. En estos casos, la utilización de una heparina de bajo peso molecular parece una opción segura y eficaz.

Bibliografía

1. Langerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf vein thrombosis. *Lancet* 1985;515-518.
2. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-858.
3. Holmgren K, Anderson K, Fagrell F, et al. One month versus six month therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1985;218:279-284.
4. Skillman JJ, Kent KC, Porter DH, et al. Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity. *J Vasc Surg* 1990;11:818-824.
5. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907.
6. Shulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995;332:1661-1665.
7. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114 (Suppl), 561S-578S.

8. Shulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;336:393-398.
9. Hull RD, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-194.
10. Monreal M, Lafoz E, Olive A, et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7-11.
11. Pini M, Aiello S, Manotti C, et al. Low-molecular-weight heparin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:191-197.
12. Quick AJ. The development and use of the prothrombin time tests. *Circulation* 1959, 19:92-96.
13. Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1998;114 (Suppl):445S-469S.
14. Prins MN, Hutten BA, Koopman MMW, et al. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:892-898.
15. Hull RD, Hirsh J, Ray R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-1681.
16. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-3691.
17. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy, II: oral anticoagulants. *Circulation* 1994;98:1469-1480.
18. Levine M, Raskob GE, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *Chest* 1998;114 (Suppl):511S-523S.
19. Koopman MNW, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996;334:682-687.
20. Rutherford S, Montoro M, McGeehee W, et al. Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11-year review [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:286.

PROTOSCOLOS ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

21. Ginsberg JS, Hirs J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998;114:524S-530S.
22. Sanson B-J, Lensing AWA, Prins MF, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy-a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81:668-672.
23. McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983;103:325-327.
24. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, et al. Deep Vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-1133.
25. Brophy DF, Wazny LD, Gehr TWB, et al. The pharmacokinetics of subcutaneous enoxaparin in end-stage renal disease. *Pharmacotherapy* 2001;21:169-74.
26. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-997.
27. Mc Every GK. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2001.