

PROTOS
ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOS

**ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA
VENOSA**

Actualización 2009

Coordinadora
Raquel Barba Martín

812995/E/ENO.09.09.06/Septiembre 09

CAPÍTULO XIII

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

FRANCISCO EPELDE^a Y ANTONIO ZAPATERO GAVIRIA^b

^aUnidad de Estancia Corta. Consorci Hospitalari Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

^bServicio Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid.

Introducción

Una vez se ha instaurado el tratamiento inicial con heparina (5-10 primeros días) tras un episodio de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP), 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 han demostrado el beneficio del tratamiento anticoagulante a largo plazo, algunos de ellos realizados hace más de 30 años^{1,2}. En los últimos años, múltiples estudios han comparado diferentes duraciones de la anticoagulación en el tratamiento de la TVP³⁻⁸.

En el momento actual, los resultados de los estudios demuestran que las recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento no son diferentes si el paciente ha tenido una TVP o un TEP⁹.

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

La anticoagulación debe mantenerse hasta que sus beneficios (reducción de riesgo de recurrencia) no sean sobrepasados por sus riesgos (aumento del riesgo de hemorragia) o cuando el paciente prefiera parar el tratamiento incluso aunque continuarlo se supone que aporte beneficios^{3,5,6,9,10}.

Las pruebas científicas actuales demuestran que el riesgo de recurrencia tras suspender un tratamiento está determinado por 2 factores: el adecuado tratamiento del episodio agudo y el riesgo intrínseco del paciente de tener un episodio. Varios estudios han demostrado que el riesgo de recurrencia al suspender el tratamiento anticoagulante es mucho menor cuando el factor de riesgo de la trombosis es reversible que si cuando se trata de una TVP idiopática^{6,7,11}, por lo que en la duración de la anticoagulación se tendrá en cuenta la presencia o no de un factor de riesgo reversible.

Durante la primera fase del tratamiento a largo plazo (primeros 3 meses), el objetivo es sobre todo tratar el episodio de TVP. En la fase posterior se trata de prevenir los nuevos episodios de TVP. Cuando se indica “anticoagulación indefinida” nos referimos a que no se ha establecido la fecha de fin, pero que podrá ser suspendida en el momento en el que el riesgo de sangrado aumente o que el paciente prefiera no seguir con el tratamiento⁹.

Como recomendaciones generales en el tratamiento a largo plazo podemos indicar:

- Los pacientes con TVP relacionada con un factor de riesgo transitorio (una intervención quirúrgica o una enfermedad médica limitada) deberían tratarse durante 3 meses.

- Los pacientes que han presentado una TVP sin factores de riesgo aparentes (idiopática) tienen inicialmente un riesgo de recurrencia mayor; por lo tanto, deberían tratarse durante al menos 3 meses y, después de este período, reevaluar los riesgos-beneficios de anticoagulación a largo plazo. Si el paciente no tiene riesgo evidente de sangrado y es posible controlar la anticoagulación de forma adecuada se recomienda que mantenga la anticoagulación durante más tiempo^{3,5,6,10}.
- Los factores de riesgo que deben tenerse en cuenta a la hora de considerar que un paciente puede tener una recidiva son: la presencia de TVP proximal frente a distal⁷, ser varón¹², haber tenido ETV previa¹³, tener un dímero-D positivo un mes después de suspender la anticoagulación oral^{14,15}, los anticuerpos antifosfolípidicos positivos¹⁶, la presencia de un factor de riesgo reversible, tener un trombo residual^{3,5} o un cáncer activo^{17,18}.
- En pacientes con un segundo episodio de TVP idiopática se recomienda la anticoagulación indefinida.
- En pacientes con un primer episodio de TVP distal, la anticoagulación durante 3 meses parece suficiente⁷.
- En pacientes con TVP y cáncer, se aconseja tratamiento con anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante 3-6 meses. Posteriormente se valorará el paso a anticoagulantes orales, o mantener la heparina, de forma indefinida o hasta que el tumor se resuelva.
- La presencia de una trombofilia hereditaria no debe usarse como guía para la duración de la anticoagulación, dado que los estudios prospectivos realizados indican que estos factores no son determinantes en el riesgo de recurrencia^{13,19,24}.

La intensidad de la anticoagulación recomendada es mantener el INR entre 2 y 3 durante todo el tratamiento⁹. Algunos estudios han demostrado que reducir el rango de anticoagulación a 1,5-1,9

es más eficaz que el placebo, pero el riesgo de recurrencia es superior al de los pacientes que están en el intervalo 2-3 de anticoagulación²⁵.

Las medias de compresión elástica con un gradiente de presión de 30-40 mmHg han demostrado reducir el riesgo de síndrome posflebítico y su utilización debe iniciarse en el momento que el paciente las tolere y mantenerlas durante al menos 2 años²⁶⁻²⁹.

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

Se puede utilizar anticoagulación oral con derivados cumarínicos o con los nuevos inhibidores de la trombina (a los que se hace referencia en un capítulo de estas guías) o heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o alto peso molecular⁹.

Heparinas

La heparina no fraccionada subcutánea, que se había utilizado en dosis fijas de 5.000 U subcutáneas cada 12 h hace años, no aporta protección suficiente a los pacientes con TVP proximal o TEP. Hay múltiples estudios que han comparado las HBPM con la anticoagulación oral y al menos 2 metaanálisis. En uno de ellos que incluía a 1.379 pacientes, se comprobaba que había una tendencia hacia una menor tasa de recurrencia y un menor riesgo de sangrado en pacientes tratados 3 meses con HBPM comparado los tratados con anticoagulantes orales³⁰. En el otro análisis que incluía a 1.029 pacientes, se demostró que la eficacia era similar, sin aumento de la mortalidad, y con una tendencia hacia un menor riesgo de sangrado en los pacientes con HBPM³¹. Se considera, por lo tanto, que la HBPM es al menos tan eficaz en el trata-

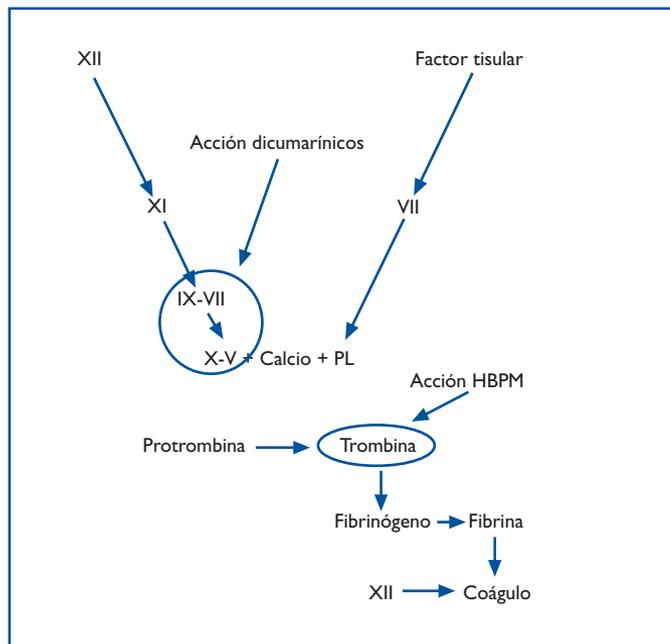
miento a largo plazo de la TVP como los anticoagulantes orales^{9,11,32} y que debe ser tenida en cuenta en pacientes con contraindicación de anticoagulantes, que no quieran hacerse controles o vivan lejos de los lugares donde puede realizarse el control, y en los que tienen una neoplasia de base³³.

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 hay 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 hay una variabilidad sustancial en la relación dependiente de la dosis. Posibles explicaciones a este hecho son el resultado de la diferencia de absorción de entre los individuos y los factores no farmacológicos, como son el cumplimiento del tratamiento 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 descalcificado coagule al añadir calcio y tromboplastina tisular³⁴, 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

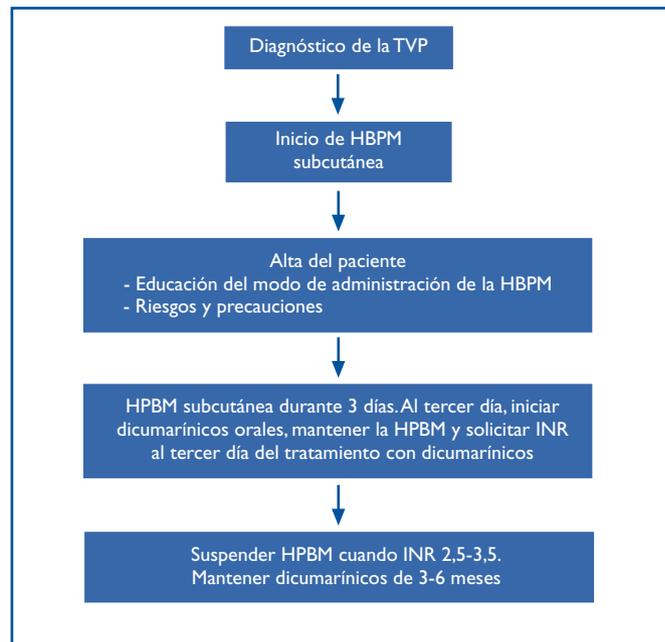
Figura 1. Actuación de los dicumarínicos



tromboplastinas disponibles en la actualidad 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 INR³⁵.

La utilización de anticoagulantes orales se asocia a una reducción de más del 90% de embolias recurrentes tras una TVP³⁶. Como se ha dicho previamente, una dosis de anticoagulación suficiente

Figura 2. Estrategia de anticoagulación



para obtener un INR 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 hemorragias³⁷. En el momento actual, las pruebas científicas apoyan intervalos de anticoagulación intermedios antes que los altos³.

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, 3-5 días hasta que el INR esté en valores terapéuticos durante al menos 2 días consecutivos³⁵ (fig. 2).

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%^{10,38}; el riesgo de sangrado está influido básicamente por un mal control del tratamiento antitrombótico.

Bibliografía

1. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1979;301:855-8.
2. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet.* 1985;2:515-8.
3. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2001;345:165-9.
4. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ.* 2007;334:674.
5. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, 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;340:901-7.

6. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995;74:606-11.
7. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332:1661-5.
8. Van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:1285-93.
9. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest.* 2008;133 Suppl:S454-545.
10. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest.* 2008;133 Suppl:S257-98.
11. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994;72:191-7.
12. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;368:371-8.
13. Ridker PM, Goldhaber SZ, Glynn RJ. Low-intensity versus conventional-intensity warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:2164-7.
14. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tostetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-9.
15. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008;149:481-90, W94.

16. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998;104:332-8.
17. Dell DD. Deep vein thrombosis in the patient with cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2002;6:43-6.
18. Smorenburg SM, Hutten BA, Prins MH. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? *Haemostasis.* 1999; 29 Suppl S1:91-7.
19. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362:523-6.
20. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandembroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005;293:2352-61.
21. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost.* 1999;81:14-7.
22. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166:729-36.
23. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:215-8.
24. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Manfrin D, Tormene D, Gavasso S, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood.* 2000;96:3329-33.
25. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:631-9.
26. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, De RM, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997;349:759-62.
27. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LM, Magier D, MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med.* 2001;161:2105-9.
28. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol.* 2004;23: 206-12.
29. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:249-56.
30. Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1906-13.
31. Van Der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002001.
32. Monreal M, Lafoz E, Olive A, Del RL, Vedia C. 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.
33. Akl EA, Rohilla S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review. *Cancer.* 2008;113:1685-94.
34. Quick AJ. The development and use of the prothrombin tests. *Circulation.* 1959;19:92-6.
35. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest.* 2008;133 Suppl:S160-98.
36. Prins MH, Hutten BA, Koopman MM, Buller HR. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost.* 1999;82:892-8.
37. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:893-900.
38. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, Van der MJ, 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. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:682-7.