

Utilidad clínica de los puntajes de estimación de riesgo de recurrencia para la decisión del tiempo de anticoagulación. ¿Es mejor la matemática o una percepción global para identificar en qué pacientes podríamos evitar una anticoagulación extendida?

Clinical usefulness of recurrence risk scores to decide a proper length of therapy. Is it better a score or a gestalt perception for identifying patients able to avoid indefinite anticoagulation?

Korin J

Sanatorio de los Arcos. Buenos Aires

Jkorin2009@hotmail.com



IV CURSO EDUCACIONAL DE LA ISTH - BLOQUE 3 TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 252-258
Septiembre 2018

Palabras claves: tromboembolismo venoso, duración de anticoagulación, estimación de riesgo de recurrencia.

Keywords: venous thromboembolism, length of anticoagulant therapy, recurrence risk scores.

Objetivos educacionales

- 1) Analizar los distintos factores de riesgo de recurrencia del tromboembolismo venoso y su potencia relativa.
- 2) Precisar la posible contribución de los índices de riesgo de recurrencia para evitar tratamientos prolongados innecesarios.
- 3) Discutir los aspectos inherentes a la toma de decisión sobre tiempo de tratamiento más adecuado.

Resumen

Las guías actuales de tromboembolismo venoso (TEV) sugieren un tiempo extendido potencialmente indefinido de anticoagulación en pacientes con

TEV proximal no provocada, en tanto el riesgo hemorrágico sea bajo o moderado. Los pacientes con TEV provocado por un riesgo elevado y transitorio (cirugías y trauma) sólo requieren tres meses de anticoagulación y aquéllos con factores de riesgo no quirúrgicos tienen una probabilidad intermedia de recurrencia que merece una consideración individual. Las bases teóricas de estas recomendaciones están dadas por la historia natural de recurrencia que posee esta entidad y nuestra limitada capacidad para individualizar esta complicación. Se han desarrollado varios índices de riesgo para ayudar a una duración apropiada de tratamiento. Este trabajo ana-

liza los factores de riesgo de recurrencia en TEV, así como los pacientes más proclives a repetir un episodio y la potencial utilidad de esos puntajes compara-

dos con una visión global que incluya la percepción del médico y el enfermo.

Abstract

Current guidelines for venous thromboembolism (VTE) treatment favor extended anticoagulation for proximal, non provoked episodes, provided a low or moderate bleeding risk. VTE secondary to strong but transitory factors (surgery and trauma) can be managed with a short term anticoagulation of three months. Non surgical factors constitute an intermediate risk and these patients require a case to case discussion about the length of therapy. The

theoretical basis for this recommendation resides in the inherent tendency of the disease to recur and our limited ability to individualize this complication. Several scores have been developed for helping to decide a proper management. Risk factors for recurrence, as well as how to identify who are more prone to recurrence and the role of the scores, are analyzed in this paper.

Caso clínico

Un individuo de sexo masculino de 30 años de edad concurre a la consulta por dolor y edema en pantorrilla derecha de 3 días de evolución. Niega reposo, viajes largos, intervenciones quirúrgicas o infecciones recientes. Se diagnostica objetivamente una trombosis venosa poplítea. Según las guías de ACCP⁽¹⁾, se sugiere una anticoagulación extendida en lugar de una acotada a 3 meses (Grado 2B).

¿En qué se basa esta sugerencia?

Hace más de 20 años se demostró que la historia natural de un episodio de TEV⁽²⁾ corresponde a la de una enfermedad crónica. Si se toman en conjunto todos los grupos etarios, con etiologías identificables o de tipo idiopático: 12% de recurrencia al año y 30% a 8 años, 20% como tromboembolismo pulmonar (TEP) y fatal en la mitad de estos, con riesgo significativamente mayor en los casos no provocados, con neoplasia o con anticoagulación inadecuada o suspendida precozmente. Los factores a tener en cuenta para una toma de decisión apropiada para prevenir recurrencia pueden clasificarse en:

- 1) aquéllos presentes al momento del evento primario,
- 2) sus características clínicas (desencadenantes y gravedad), y
- 3) parámetros observables al tiempo de suspender el tratamiento anticoagulante⁽³⁾.

1. Factores de riesgo no modificables que un enfermo lleva consigo al producirse el primer episodio

de TEV son: su sexo, edad, peso, grupo sanguíneo, tendencia protrombótica o trombofilia, historia familiar.

- a) El sexo masculino se asocia a mayor recurrencia y está incluido como parámetro en los 3 **índices** más empleados.
 - b) La edad avanzada es importante para riesgo del primer episodio pero para recurrencia produce escasa repercusión y en uno de los puntajes muestra un efecto inverso (recurren más los menores de 50 años).
 - c) La trombofilia tiene escaso impacto para la recurrencia y, exceptuando la detección de anticuerpos antifosfolípidos doble o triple positivos, su determinación sólo sirve para explicar al paciente que tenía algún factor genético que facilitó el evento trombótico inicial. Los índices no emplean este factor para determinar riesgo de recurrencia.
2. Al tiempo de producirse el episodio inicial de trombosis, hay dos características que influyen la conducta antitrombótica ulterior: la existencia de un desencadenante y la magnitud del TEV
- a) El TEV secundario a un desencadenante transitorio, como una cirugía, tiene una chance de recurrencia marcadamente baja, menor al 1%; el que se produce luego de un desencadenante menor, como anticoncepción oral, viaje prolongado o embarazo, recurre en aproximadamente el 4% anual, mientras que aquél que aparece

sin explicación aparente, en forma similar con el que es secundario a un factor de riesgo importante y persistente, como ser anticuerpos antifosfolípidos especialmente con triple positividad o una neoplasia activa y en tratamiento quimioterápico persistente, supera el 7% de recurrencia por año subsiguiente⁽⁴⁾.

- b) En un meta-análisis la tasa global de recurrencia a 5 años fue 23%. En pacientes con TEP, 50% tuvieron recurrencia como TEP. En pacientes con TVP proximal, 14% tuvieron recurrencia como TEP. El riesgo de recurrencia como TEP fue 3 veces mayor cuando el evento original fue TEP sintomático. En pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) proximal el riesgo de recurrencia fue 5 veces mayor que en aquéllos con TVP distal (5 vs 1% paciente-año)⁽⁵⁾.
- c) Los dímeros DD iniciales dan una idea de la extensión de la trombosis y, a la vez, correlacionan con recurrencia. En una serie con un seguimiento de 4 años, 84 pacientes tuvieron recurrencia de TEV. La tasa de recurrencia fue 1.7% cuando los DD iniciales fueron ≤ 1500 ng/mL, y 4.9 % en los cuartiles superiores de DD. Los pacientes con DD ≤ 1500 ng/mL tuvieron un riesgo de recurrencia 54% menor que aquéllos con DD > 1500 ng/mL (HR, 0.46; 95% CI, 0.25–0.82). La asociación fue particularmente más pronunciada en aquéllos con TVP no provocada (66% de riesgo menor en los que tuvieron DD ≤ 1500 ng/mL)⁽⁶⁾.
3. Los parámetros a evaluar una vez completada la anticoagulación inicial son: el tiempo total de anticoagulación, el nivel de dímeros DD al suspender el tratamiento, la persistencia de trombo residual en el ultrasonido con compresión, la presencia de síndrome post-trombótico (SPT) y la opinión del paciente sobre el balance recurrencia-hemorragia en los años por venir.
- a) El tiempo total de anticoagulación no debe ser menor de 3 meses. Prolongar la profilaxis secundaria no disminuye la recurrencia, si no hay factores de riesgo persistentes, y sólo está recomendada en el TEV no provocado⁽⁷⁾. Sin embargo, hay opiniones divergentes sobre tiempo de anticoagulación en pacientes con TEP, especialmente con riesgo inicial intermedio y falta de desencadenante en el episodio inicial o en TVP proximales con evidencias clínicas de síndrome post-trombótico.
- b) El nivel de dímeros DD elevados al suspender la anticoagulación se asocia a riesgo de recurrencia doble en el seguimiento⁽⁸⁾. El estudio DULCIS⁽⁹⁾ confirma la aplicabilidad de emplear los niveles de DD para la toma de decisión de continuar o no anticoagulación. Los 3 puntajes disponibles para predicción de recurrencia toman en cuenta este dato, si bien el HER DOO2 utiliza el nivel de DD durante la anticoagulación. No obstante, otra serie⁽¹⁰⁾ muestra que los DD son de valor limitado para predecir recurrencia, excepto en un grupo seleccionado de mujeres con TEV asociado a anticonceptivos (recurrencia 0% vs 5% en los TEV no relacionados a anticoncepción vs 10% con DD elevados). Para estos autores, en hombres no tienen valor ya que la recurrencia al año con DD normales es 8% y con DD elevados 16%.
- c) Persistencia del trombo venoso al finalizar anticoagulación se define como imagen residual en ultrasonido (incompresibilidad de al menos 4 mm en la sección transversa de la vena poplítea o femoral común). Para un grupo italiano⁽¹²⁾ duplica el riesgo de recurrencia SPT, eventos isquémicos arteriales y cáncer. Otros autores⁽¹³⁾ ponen en duda la reproducibilidad de estas conclusiones. A nivel pulmonar, una mayor persistencia de obstrucción vascular al finalizar el período inicial de anticoagulación también correlaciona en una serie con probabilidad de recurrencia. En el estudio REVERSE, una cohorte de pacientes con primer episodio de TEV no provocado fueron tratados durante 6 meses, y realizaron un centellograma pulmonar basal y otro antes de terminar la anticoagulación. En el seguimiento hubo 10% de recurrencias. Comparados con los pacientes que no tuvieron defecto residual, con hasta 10% de obstrucción vascular hubo 2.1% de recurrencia y con más de 10%, 5.3%⁽¹¹⁾.
- d) SPT. En una serie de la Universidad de Viena⁽¹⁴⁾, a 4 años, la probabilidad acumulativa de recurrencia fue 7.4% en pacientes con SPT comparada con 1.6% en aquéllos sin SPT ($p < 0.02$). El riesgo relativo de SPT fue 2.6.

e) Preferencias del paciente. La valoración de la importancia del episodio trombotico original y de las repercusiones de una recurrencia o de un sangrado, es un factor individual de cada paciente que repercute en la conducta a adoptar

para una anticoagulación a permanencia con cualquiera de las modalidades que tenemos. El siguiente esquema introduce estos parámetros en la toma de decisiones⁽¹⁵⁾.

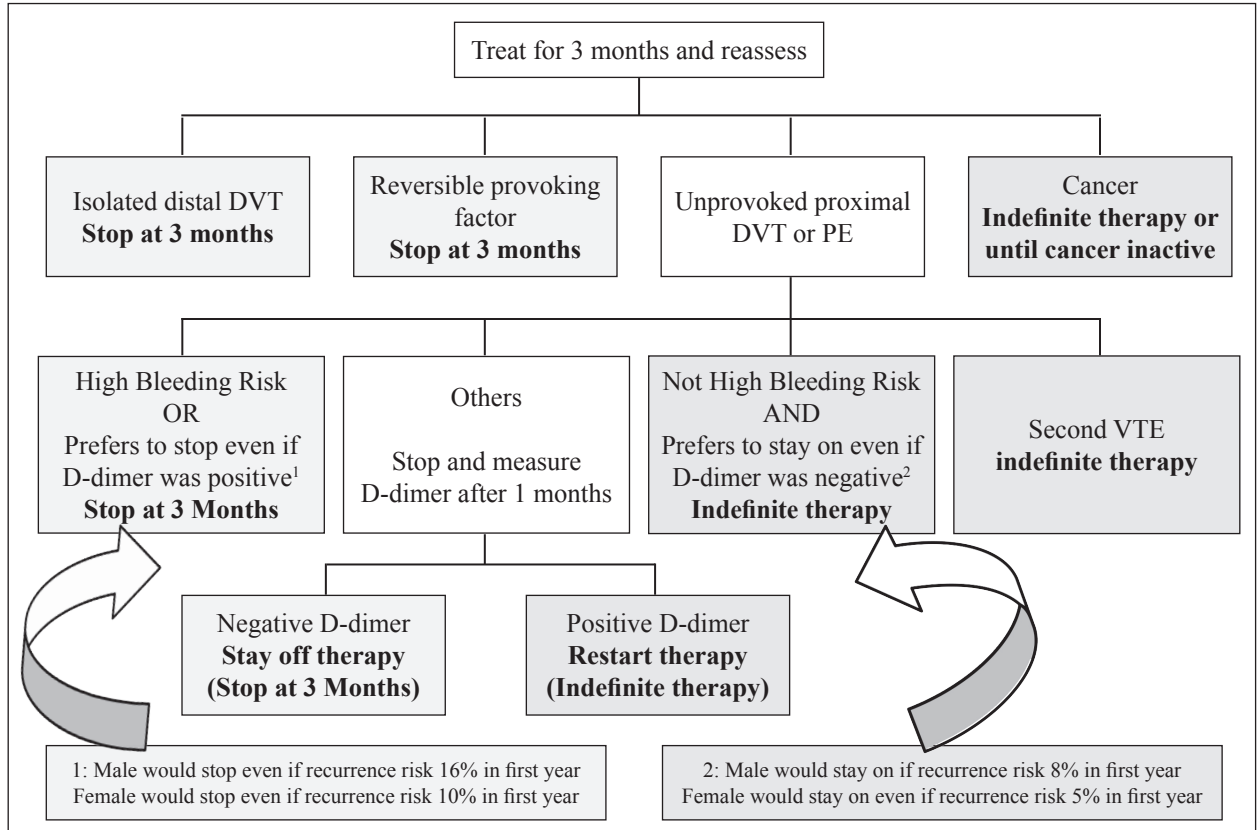


Figure 1. Patients with VTE who should be treated for 3 months and who should be treated indefinitely. Use of D-dimer testing to guide treatment decisions in patients with a first unprovoked proximal DTV or PE is optional. If the D-dimer is not used, the decision is based on risk of bleeding and patient preference (estimated risk of recurrence in the first year of 12% for men and 8% for women)
Tomado de Kearon C, Aki EA. *Blood*. 2014; 123: 1794-1801.

¿Cuál es el factor más relevante para tener o no recurrencia? Teniendo un tratamiento tan efectivo como la anticoagulación con dicumarínicos o los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) (+ de 90% de reducción de riesgo), el empleo o no de este recurso es el factor más importante, más allá de los factores del paciente y del evento trombotico inicial. Desafortunadamente, el beneficio, que es mayor cuanto más alto es el riesgo trombotico (primer año), debe balancearse con el riesgo acumulativo de hemorragia, que es constante luego de los primeros 3 meses, en tanto continúe la anticoagulación. Para ayudar al médico asistencial en la toma de decisiones sobre el tiempo total de anticoagulación, 3 puntajes han intentado definir subpoblaciones de bajo

riesgo en las que pueda evitarse una anticoagulación por tiempo indefinido (Tabla 1).

Todos han recibido valoración externa con los años. El puntaje HERDOO2 tiene la peculiaridad de no hallar hombres con alguna variable de bajo riesgo, por lo que sólo aplica a mujeres y es el único en que los DD se miden durante anticoagulación. El modelo de predicción de Viena tiene la ventaja de mostrar una individualización de riesgo y un calculador accesible por la web, apto para discutir con números precisos las chances de recurrencia delante de un paciente (<http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/dvpm/>). Identifica como grupos de bajo riesgo a mujeres, TVP distales y DD bajos determinados

3 semanas después de finalizada la anticoagulación. Demuestra un rango de riesgo de recurrencia y no un resultado binario de bajo o alto riesgo. El índice DASH, finalmente, revela un grupo de alto riesgo con DD elevados 30 días post anticoagulación, sexo masculino y edad menor de 50 años, en lo que se aconseja anticoagulación prolongada si el riesgo

hemorrágico no es alto. Como se aprecia, ningún puntaje considera la magnitud del evento trombótico inicial o la opinión del paciente respecto de la anticoagulación prolongada. La *performance* de los 3 modelos es subóptima teniendo en cuenta el área bajo la curva ROC menor a 0.72.

Tabla 1. Índices de recurrencia más populares. A aplicar luego de cumplido tratamiento inicial del TEV.

	Men continue and HERDOO2	Vienna Prediction Model	DASH
Primer autor	Rodger ⁽¹⁶⁾	Eichinger ⁽¹⁷⁾	Tosseto ⁽¹⁸⁾
N° de pacientes	646	929	1818
Tipo de estudio	Cohorte prospectiva	Cohorte prospectiva	Meta-análisis
Variables	Mujeres: SPT (HER) DD > 250 bajo AC BMI > 30 kg/m ² Edad >65 En hombres: ninguna	Sexo Localización del TEV DD > 500 post AC	Edad <50 Sexo Hormonoterapia DD elevados post AC
Grupo de bajo riesgo de recurrencia	<2 puntos 1.6%	<180 puntos según nomograma 4.4%	1 punto 3.1%

Volviendo a nuestro caso clínico del comienzo, para el modelo de Viena, este paciente tiene un puntaje de 198, lo que implica un riesgo estimado de recurrencia en el primer año de 6.5% y a 5 años del 23%. Éste es el sustento de la recomendación 2B de ACCP. Con una expectativa de vida de 80 años, ¿sometería Ud. a este paciente a estar anticoagulado los próximos 50 años por un episodio inicial que no amenazó la vida, aunque su riesgo hemorrágico es actualmente muy bajo?

¿Cuántos pacientes con TEV merecerían ser evaluados con estos índices para proponerles una anticoagulación indefinida?

Calculemos un 20% de mortalidad en el primer año y un 4% de diagnóstico de neoplasia durante ese período, más un 7% de recurrencia en los primeros 6 meses bajo anticoagulación que indica la necesidad de prolongar o cambiar el tratamiento y otro 7% de hemorragia mayor en el mismo período, lo que desaconseja una anticoagulación prolongada. Descontemos a continuación los que han tenido desencade-

nantes transitorios removibles como cirugías (25%) y todas las TVP distales (40%). Puede asumirse que a lo sumo 25-30% del total inicial llegarán a esa evaluación.

Una vez establecido el riesgo de recurrencia, debe cotejarse con el otro platillo de la balanza dado por el riesgo de hemorragia por anticoagulación. No hay índices de riesgo hemorrágico adecuados para TEV, a diferencia de lo que ocurre en fibrilación auricular. El área bajo la curva ROC oscila entre 0.49 y 0.60 para los distintos registros y puntajes⁽¹⁹⁾. Lamentablemente, luego del período inicial de anticoagulación en que el riesgo de sangrado es sensiblemente más alto, la tasa de hemorragia mayor a lo largo del tiempo no decae y las consecuencias del sangrado resultan mayores que las de la recurrencia⁽²⁰⁾. El advenimiento de los DOAC, especialmente si se emplean en dosis de profilaxis por tiempo indefinido, puede cambiar la ecuación riesgo-beneficio. Los DOAC han demostrado ser mejores que el placebo y que la aspirina para reducir recurrencias con un

riesgo hemorrágico bajo^(21,22). Serán particularmente útiles para la toma de decisión respecto del agente antitrombótico los resultados de la comparación entre dosis bajas de DOAC contra dicumarínicos en INR 2-3. La comparación de dabigatrán en dosis convencionales contra warfarina en tratamiento extendido, revela una menor tasa de sangrado con el antitrombínico⁽²³⁾.

¿Qué pacientes individualizados por los índices actuales como de riesgo sustancial de recurrencia serían mejores candidatos para tratamiento indefinido⁽²⁴⁾?

- a) Los que tengan un riesgo individual de recurrencia > 5% anual luego del primer año, marcado por DD persistentemente elevados.
- b) Aquéllos con evento inicial severo (TEP de riesgo intermedio-alto con factores de riesgo no modificables) y un riesgo de muerte por recurrencia mayor de 3.6%.
- c) Los que otorguen más importancia a la recurrencia que al sangrado.
- d) Los que acepten una expectativa de hemorragia mayor bajo dicumarínicos de 1 a 2% anual o de 0.5% con DOAC en bajas dosis.
- e) Los que elijan DOAC y en quienes no decaiga la adherencia a medida que se extienda el tiempo desde el evento inicial y puedan tolerar su mayor costo directo.
- f) Los que elijan aspirina por padecer enfermedad coronaria, o de otros territorios arteriales que necesiten antiagregación permanente.

Conclusión sobre la utilidad clínica de los índices de riesgo de recurrencia en TEV:

- a) Son herramientas de decisión destinadas a ayudar al médico asistencial.
- b) Su utilidad está acotada en que sean usadas en las condiciones específicas y para los tipos de pacientes en quienes se originaron.
- c) Pueden reducir costos y evitar una variabilidad de conductas entre los médicos, colaborando en que las decisiones de la vida diaria estén basadas en la evidencia.
- d) Su empleo permite focalizar decisiones en unos pocos parámetros y evitan que el paciente sea sometido a estudios innecesarios.
- e) Han sido confeccionados en la era de dicumarínicos y asumen un riesgo de recurrencia constante

aunque la curva se va aplanando con los años.

- f) No contemplan todos los aspectos de un juicio clínico y en el caso del TEV ninguno considera la magnitud del evento trombotico inicial (excepto restar importancia a la TVP distal en el modelo de Viena).
- g) Brindan una evaluación de chance de recurrencia como base para la toma de decisión de qué subgrupo de pacientes tiene suficiente bajo riesgo como para evitar conductas antitrombóticas por un tiempo innecesario.
- h) Los índices deben ser usados junto con otros factores importantes como el riesgo hemorrágico, el juicio del profesional y las preferencias del paciente, que sólo pueden evaluarse en conjunto en una discusión amplia y detallada entre ambos actores de la decisión final.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kearon C, Aki EA, Comerota A et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence Based-Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141; e 419S-e494S.
2. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 1996; 125: 1-7.
3. Agnelli G, Beccattini C. Treatment of DVT: How long is enough and how do you predict recurrence. J Thromb Thrombolysis. 2008; 25: 37-44.
4. 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.
5. Baglin T, Douketis J, Tosetto A et al Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient level meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010; 8: 2436-42.
6. Bjøri E, Johnsen HS, Hansen J-B, Brækkan SK. D-dimer at venous thrombosis diagnosis is associated with risk of recurrence. J Thromb Haemost. 2017; 15: 917-24.
7. Kearon C. A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2012; 10: 507-11.

8. Bruinstroop E, Klok FA, Van De Ree MA et al. Elevated D-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta analysis. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 611-8.
9. Palareti G, Cosmi B, Legnani C et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood.* 2014;124(2):196-203.
10. Kearon C, Spencer FA, O'Keeffe D et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 27-34.
11. Wana T, Rodger M, Zeng W. Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: Results from the REVERSE cohort study. *Thrombosis Research.* 2018; 162: 104-9.
12. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. Residual vein thrombosis and the risk of subsequent serious complications. *Thromb Res.* 2015; 136: 178-9.
13. Linkins LA, Stretton R, Probyn L, Kearon C. Interobserver agreement on ultrasound measurements of residual vein thrombosis, thrombus echogenicity and Doppler venous flow in patients with previous venous thrombosis. *Thromb Res.* 2006;117: 241-7.
14. Stain M, Schonauer B, Minar E et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 2671-76.
15. Kearon C, Aki EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014; 123: 1794-1801.
16. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* Aug. 26 2008;179(5):417-26.
17. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010;121:1630-6.
18. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* Jun. 2012;10(6):1019-25.
19. van Es N, Wells PS, Carrier M. Bleeding risk in patients with unprovoked venous thromboembolism: A critical appraisal of clinical prediction scores. *Thromb Res.* 2017; 152: 52-60.
20. Donadini MP, Ageno W. Which patients with unprovoked VTE should receive extended anticoagulation? the minority. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31 : 301-5.
21. Bauersachs R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2016; 144: 12-20.
22. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1211-22.
23. Shulman S, Kearon C, Kakkar AK. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 709-18.
24. Streiff MB. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE). *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 39: 353-66.