

Debate: Duración de la profilaxis primaria con dicumarínicos luego del primer episodio de trombosis venosa profunda idiopática

José M. Ceresetto¹, Carlos Fondevila²

Servicio de Hematología del Hospital Británico de Buenos Aires¹
Sanatorio Bazterrica²

Fecha de recepción: 13/03/04
Fecha de aprobación: 1/4/04



CONTROVERSIAS
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGIA, Vol. 8 N° 2: 35-43
Mayo-Agosto, 2004

CARLOS FONDEVILA

ANTICOAGULACIÓN PROLONGADA: A FAVOR

El tratamiento actual luego de un primer episodio de TEV incluye un curso inicial de heparina EV o SC seguido por dicumarínicos durante un tiempo que es variable en función de las circunstancias en que se produjera el evento inicial^{1, 2}.

Actualmente el TEV es considerado una enfermedad crónica debido a su tendencia a recurrir y a la frecuente aparición del síndrome postflebitico^{1, 3}.

Distintos factores se relacionan con una mayor tendencia a presentar recurrencias: evento inicial espontáneo, primeros meses luego del evento inicial o la persistencia de otros factores de riesgo. Más recientemente, la presencia de trombo venoso residual y de ciertos marcadores que indican activación de la coagulación han sido relacionados con la aparición de recurrencias luego de la suspensión del tratamiento inicial^{4, 7}.

La recurrencia resulta especialmente preocupante cuando el evento inicial fue un TEP: el 60% de dichas recurrencias serán nuevos TEPs con una elevada mortalidad, cercana al 25%⁸. El riesgo de sangrado asociado al uso de anticoagulantes orales permanece constante, con una mortalidad asociada al sangrado mayor del 20%⁸.

Mientras que el riesgo de recurrencia tiende a decrecer a medida se aleja el evento inicial, se ha demostrado que la duración del tratamiento inicial correlaciona en forma inversa con la aparición de recurrencias⁹.

La duración óptima del tratamiento dicumarínico plantea, entonces, un delicado balance de beneficio

versus riesgo y ha sido motivo de publicaciones desde 1980¹⁰. La similitud de resultados entre tratamientos ultracortos (4-6 semanas) y cortos (12 semanas a 3 meses) fue interpretada durante muchos años como evidencia suficiente a favor de tratamientos iniciales breves, en vez de estimular la búsqueda de mejores resultados aplicando tratamientos más largos. Las recomendaciones surgidas de estudios que valoraron el riesgo hemorrágico, indicaban tratamientos iniciales cortos. Estas recomendaciones habitualmente no tenían en cuenta que el riesgo de recurrencia era diferente según las circunstancias en que se había producido el evento inicial⁸ (Tabla 1).

Desde un punto de vista teórico, la anticoagulación inicial debiera suspenderse una vez que el riesgo trombotico haya regresado al basal. Sin embargo, numerosas publicaciones han mostrado en seguimientos a largo plazo una persistente tendencia a recurrir. Recientemente se encontró la presencia de ciertos marcadores, indicadores de activación de la coagulación, siguiendo a la suspensión de los anticoagulantes orales. Lo anterior sugiere que retornar a un riesgo trombotico basal no sería posible en una considerable porción de pacientes.

TABLA 1
Frecuencia de recurrencias (%) según tiempo transcurrido desde el evento inicial y tipo de evento idiopático o asociado algún factor de riesgo.

	Evento secundario	Evento idiopático
Primeros 6 meses	2.5	5
Mes 6° a 24°	5	10
Luego del mes 24°	2/año	4/año

A partir de 1995, varios estudios de diseño y tamaño adecuados demostraron que la prolongación de la fase inicial del tratamiento anticoagulante era seguida de una disminución significativa de las recurrencias¹¹⁻¹⁶ (Tabla 2).

Estos estudios compararon tratamientos breves (4 a 12 semanas) versus otros más extendidos de 3, 6 y hasta 27 meses (aunque en este último caso¹³, el *tiempo real* del seguimiento fue considerablemente menor), en casos de TEV idiopático o secundario. Pocos estudios incluyeron TEP^{15, 16}. Algunos estudios incluyeron el seguimiento *luego* de la suspensión de la anticoagulación (Tabla 3).

En todos los estudios que compararon tratamientos cortos *versus* otros más extendidos, se observó una menor recurrencia durante el tratamiento más largo. Las recurrencias fueron, en su mayoría, espontáneas (y, por lo tanto, imposibles de prevenir por otro método que no fuera la profilaxis extendida). Casi no se produjeron recurrencias durante la fase de anticoagulación extendida (Tabla 3).

Si bien los resultados globales mostraron el beneficio de extender la duración del tratamiento inicial, esta diferencia fue más evidente y significativa en trombosis proximal idiopática, mientras que en el subgrupo de pacientes con trombosis distal o cuyo evento se asoció a un factor transitorio de riesgo, la prolongación del tratamiento más allá de las 4-6 semanas, no se acompañó de un beneficio adicional^{11, 12, 15}.

A pesar de que la incidencia de hemorragia también aumentó, el resultado neto de extender el tratamiento fue beneficioso. El incremento del sangrado mayor no fue significativo (Tabla 4).

Las conclusiones de estos estudios se resumen en la Tabla 5.

El 6° Consenso del ACCP incluyó como recomendación *una duración de al menos 6 meses para el tratamiento inicial del TEV idiopático*².

Sin embargo, ¿cómo se traslada esta recomendación a la práctica cotidiana? Al menos 6 meses ¿significa *sólo* 6 meses? Y si es más de 6 meses, ¿cuánto más?

Llamativamente, en los estudios previos, el beneficio derivado de extender la anticoagulación inicial sólo fue evidente *durante* el tratamiento. El beneficio clínico no se mantuvo luego de la suspensión. Todos los estudios que incluyeron el seguimiento alejado de los pacientes, mostraron que en los 6 a 12 meses siguientes a la suspensión del tratamiento extendido se produjo un “*catch up*” o reclutamiento de nuevos eventos tromboembólicos cercano al 10% que consumió gran parte del beneficio inicial (Tabla 3).

También aquellos estudios que incluyeron una rama de tratamiento inicial de 12 meses (WODIT, WODIT-TEP), encontraron este “*catch up*” luego de suspender. Este hallazgo podría interpretarse como que el tratamiento no alcanzó aún el punto en que la trombogenicidad residual retorna al basal lo cual sugiere que prolongar la fase de tratamiento inicial a 6 o 12 meses sólo traslada el problema de la recurrencia hacia el futuro, sin resolverlo. Mientras tanto, la duración ideal del tratamiento estaría en algún punto más allá de los 12 meses, aguardando que algún nuevo estudio (de anticoagulación cada vez más extendida) lo demuestre.

Un metaanálisis reciente que incluyó 3186 pacientes y 18 estudios¹⁷ no encontró diferencias en la incidencia mensual de recurrencias siguiendo tratamientos iniciales de 4-6 semanas *versus* 3 meses *versus* 4-6 meses. Las recurrencias disminuyeron a medida que se alejaba el momento del evento inicial y se estabilizaron a partir de los 9-12 meses, cualquiera hubiera sido la duración del tratamiento inicial. El metaanálisis no incluyó pacientes tratados inicialmente por más de 6 meses y por eso deja la impresión de que el problema de la duración óptima del

TABLA 2
Estudios prospectivos y aleatorizados comparando distintas duraciones del tratamiento inicial con dicumarínicos luego de un primer evento de TVP o TEP.

Estudio (referencia)	Levine (11)	DURAC I (12)	LAFIT (13)	WODIT (14)	DOTAVK (15)	WODIT-TEP (16)
Tipo de TEV	2rio o Idiop.	2rio. o Idiop.	Idiop.	Idiop.	2rio. o Distal	Idiop Prox/TEP
Duración de la Anticoag. Oral	1 m	6 sem.	3 m	3m	1.5m	3m
	vs.	vs.	vs.	vs.	vs.	vs.
	3m	6m	>3<27m ¹	12m	3m	6m

m= meses; s= semanas; ¹el tiempo medio de anticoagulación fue de sólo 12 meses

TABLE 3
Estudios prospectivos y aleatorizados comparando diferentes extensiones del tratamiento inicial con anticoagulantes orales en trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.

Autor (ref)	Tipo de evento	Duración de la Antic. Oral	% Recurrencia		Total	Seguimiento (años)
			Intra estudio	Post estudio		
Levine (11)	Total	1 m	8.6*	2.8	11.5	1
		3 m	0.9	5.5	6.8	
	2rio	1 m	2.7	2.7	5.4	
		3 m	0	0	0	
	Idiop.	1 m	12*	3	15	
		3 m	1.5	9.1	10.7	
DURAC I (12)	Total	6 s	10.2	7.9	18.1*	2
		6 m	1.3	8.1	9.5	
	2rio.	6 s			8.6	
		6 m			4.8	
	Idiop.	6 s			24.2	
		6 m			12.1	
LAFIT (13)	Idiop.	3 m	20*	nr	20	<1
		>3<27 m ¹	1.3		1.3	
WODIT (14)	Idiop.	3 m	8.3	7.5	15.8	3
		12 m	3	12.7	15.7	
DOTAVK (15)	Total	1.5 + 3 m	0.6	5.8	6.4	1
		3 + 6 m	2	5.4	7.4	
	2rio.	1.5 + 3 m			5.9	
		3 + 6 m			4.4	
	Idiop.	1.5 + 3 m			8.9	
		3 + 6 m			9.5	
	Prox/TEP	3 m	0.8	7.4	8.1	
		6 m	2.3	6.4	8.7	
	Distal	1.5 m	0	2	2	
		3 m	0	3.4	3.4	
WODIT-TEP (16)	Total	3 m			11.2	3
		6 + 12 m			9.1	
	2rio.	3 m			10	
		6 m			5.1	
	Idiop.	3 m			12.1	
		12 m			12.2	

m= meses; s= semanas; *significativo; nr = no realizado; ¹la duración media del tratamiento fue de 12 meses

TABLE 4
Frecuencia de sangrado (%)

	Levine		DURAC I		LAFIT		WODIT		DOTAVK	
	1m	3m	6sem	6 m	3m	>3<27	3m	12m	3m	6m
Sangrado mayor	0	0.9	0.2	1.1	0	3.8	1.5	3	1.7	2.8
Sangrado total					1.4	11.5*			15.5	18.4

*significativo

tratamiento anticoagulante inicial no ha sido aún satisfactoriamente resuelto.

Tanto la ausencia de diferencias significativas a favor del tratamiento más largo¹⁷ cuanto el "catch up" que se produce luego de la suspensión^{11, 12, 14-16} podrían

indicar que *ninguna* duración del tratamiento inicial evitará la recurrencia. Mientras tanto, el riesgo de hemorragia se hará más evidente cuanto más se prolongue la exposición a los dicumarínicos. Si este fuera el caso, no debería esperarse la aparición de nue-

vos estudios que busquen prolongar el tratamiento inicial. En cambio, deberíamos intentar identificar a aquellos pacientes con riesgo de recurrencia especialmente elevado. Estos pacientes serían candidatos para tratamiento extendido o aún indefinido, ya sea

TABLA 5

Conclusiones de los distintos estudios que compararon diferentes duraciones del tratamiento anticoagulante inicial en tromboembolismo venoso

Evento asociado a algún factor de riesgo transitorio
1 mes = 3 meses
6 semanas = 6 meses
Evento Idiopático
3 meses = 6 meses
6 meses MEJOR QUE 6 semanas
(pero con "catch up" post suspensión)
12 meses MEJOR QUE 3 meses
(pero con "catch up" post suspensión)
Trombosis venosa distal
1.5 meses = 3 meses
6 semanas = 6 meses

TABLA 6

Marcadores que se acompañan de mayor riesgo de recurrencia de TEV post suspensión del tratamiento anticoagulante inicial.

- Detección por ultrasonografía de compresión de trombo venoso residual.
- Niveles de dímero D al suspender o en los primeros meses post suspensión de los anticoagulantes orales.
- Detección del estado de portador trombofílico.

empleando anticoagulación convencional o algunas estrategias más novedosas.

Recientemente se han identificado distintos heraldos, subrogantes de un riesgo de recurrencia aumentado⁴⁻⁷ (Tabla 6).

La importancia pronóstica de estos predictores del riesgo de recurrencia emergerá luego de su validación en ensayos clínicos. Mientras tanto, no debemos olvidar que el porcentaje de lisis lograda en el trombo venoso inicial depende tanto de la duración de la anticoagulación cuanto del RIN alcanzado¹⁹.

Mientras que la prolongación indefinida del tratamiento anticoagulante se acompaña de un riesgo de recurrencia *muy* bajo, el riesgo de sangrado (mayor y fatal) permanece constante, siendo función, entre otros, de la comorbidez del paciente, de su edad y del RIN elegido. Recientemente se han publicado los resultados de dos estudios en pacientes con un primer o subsiguiente TVP o TEP idiopático. Luego de la etapa inicial de anticoagulación convencional, el tratamiento continuó a un RIN menor. En el estudio *PREVENT*²⁰, 508 pacientes fueron asignados, luego de 6.5 meses de anticoagulación convencional, a placebo o continuar en un RIN 1.5-2. El estudio *ELATE*²¹, asignó 738 pacientes que habían recibido más de 3 meses de anticoagulación a continuar con un RIN 2-3 o pasar a RIN 1.5-1.9. En ambos trabajos los pacientes fueron seguidos por más de 2 años.

Los resultados de estos estudios (Tabla 7), muestran que un tratamiento anticoagulante inicial de 3 o 6 meses resulta insuficiente. Prolongar la anticoagulación al menos 2 años disminuyó significativamente las recurrencias sin aumentar el sangrado. Las recurrencias con un RIN <2.0 fueron significativamente menores que con placebo pero significativamente

TABLA 7

Frecuencia de recurrencias en estudios de tratamiento del TEV que buscaron reducir la RIN luego de un periodo inicial de tratamiento convencional.

	Estudio PREVENT	
	RIN 1.5-2	Placebo
RIN (media)	1.7	1.0
Recurrencia sintom. (% pacientes/año)	2.8	7.2 (p=0.001)
Hemorragia mayor (n)	5	2 (ns)
Mortalidad (n)	4	8 (ns)
	Estudio ELATE	
	RIN 2-3	RIN 1.5-1.9)
RIN (media)	2.4	1.8
Recurrencia (% pacientes/año)	0.7	1.9 (p=0.003)
Hemorragia mayor (")	0.9	1.1
Hemorragia total (")	1.7	4.9
Mortalidad (")	0.9	2.1

mayores que con RIN 2-3. La reducción del RIN a <2.0 no se acompañó de una reducción de la (baja) frecuencia de sangrado.

Buscando reducir el riesgo inherente a la anticoagulación oral prolongada, recientemente se han incorporado nuevos antitrombóticos: antitrombinas orales²² e inhibidores del FIXa²². Los promisorios resultados iniciales mostrados contra placebo deberán esperar hasta que contemos con información proveniente de estudios de comparación con anticoagulantes orales.

Mientras no dispongamos de información proveniente de estudios donde, un número adecuado de pacientes, haya sido tratado *por lo menos 12 meses y seguido luego* de la suspensión del tratamiento, no habrá evidencia de buena calidad acerca de la duración óptima del tratamiento anticoagulante inicial del TEV idiopático. La evidencia actual muestra que un tratamiento inicial de hasta 12 meses deja una actividad trombotogénica residual que se traduce en un aumento significativo de las recurrencias post suspensión. No sabemos si esta actividad trombotogénica está presente en todos los pacientes, ya que depende de un tratamiento inicial demasiado corto, o si sólo aparece en algunos, dependiente de la expresión de algún otro marcador. En cambio disponemos de métodos eficaces para frenar dicha hipercoagulabilidad: anticoagulación convencional, anticoagulación a RIN menor, o el empleo de nuevos agentes antitrombóticos.

RECOMENDACIONES FINALES

- PROLONGAR la anticoagulación oral en jóvenes, con TEV idiopático o con desencadenantes menores o con persistencia de factores de riesgo.
- PROLONGAR la anticoagulación en TEP (especialmente casos idiopáticos o con TVP concomitante)
- EVITAR la anticoagulación prolongada si la causa de TEV se ha resuelto.
- EVITAR la anticoagulación prolongada en pacientes añosos o con riesgo hemorrágico aumentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schaffer A Venous Thromboembolism as a chronic disease. *New Eng J Med* 1999, 340: 155.
2. Hyers T, Agnelli G, Hull R y otros. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism, *Chest* 2001, 119: 176.
3. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulat* 2003, 107 (suppl 1): 122.
4. Piovella F, Crippa L, Barone M y otros. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of DVT of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002, 87: 515.
5. Prandoni P, Lensing AWA, Prins M. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Int Med* 2002, 17: 955.
6. Palaretti G, Legnani C, Cosmi B y otros. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemostas* 2002, 87: 7.
7. D'Angelo A, Piovella F. Optimal duration of oral anticoagulant therapy after a first episode of VTE: where to go? *Haematologica* 2002, 87: 1009 .
8. Prins M, Hutten B, Koopman M, Buller H. Long term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemostas* 1999, 82: 192.
9. Pinede L, Dubaut P, Cucherat M y otros. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of VTE: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Int Med* 2000, 247: 553.
10. Korin J, Pmbo G, Fondevila C. Capítulo de controversias en hematología: ¿cuándo debería suspender el tratamiento anticoagulante en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa post TVP o TEP? *Hematología* 2000, 4: 77.
11. Levine MN, Hirsh J, Gent M y otros. Optimal duration of oral anticoagulant treatment: a randomized trial comparing 4 weeks with 3 months of warfarin in patients with proximal DVT. *Thromb Haemostas* 1995, 74: 606.
12. Schulman S, Rhedin A, Lindmarker P y otros and the DURAC Trial Study Group. A comparison of 6 weeks with 6 months of oral anticoagulant treatment after a first episode of VTE. *New Eng J Med* 1995, 332: 1661.
13. Kearon C, Gent M, Hirsh J y otros. A comparison of 3 months of anticoagulation with extended anticoagulation after a first episode of idiopathic VTE. *New Eng J Med* 1999, 340: 901.
14. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria M and the WODIT Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant treatment for idiopathic deep venous thrombosis. *New Eng J Med* 2001, 345: 165.
15. Pinede L, Ninet J, Duhart P y otros (for the investigators of the DOTAVK Study). Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulation therapy after a first episode of proximal DVT or PE and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf DVT. *Circ* 2001, 103: 2453.
16. Agnelli G, Prandoni P, Beccattini C y otros (for the WODIT Investigators). Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Int Med* 2003, 139: 19.
17. van Dongen C, Vink R, Hutten B y otros. The incidence of recurrent VTE after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event. *Arch Int Med* 2003, 163: 1285.
18. Büller H, Prins M. Secondary prophylaxis with warfarin for venous thromboembolism. *New Eng J Med* 2003, 349: 702.
19. Caprini JA, Arcebus JI, Reyna JJ y otros. Deep venous thrombosis outcome and the level of oral anticoagulant treatment. *J Vasc Surg* 1999, 30: 805.
20. Ridker P, Goldhaber S, Danielson E y otros for the PREVENT Investigators. Long-term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *New Eng J Med* 2003, 348: 1425.
21. Kearon C, Ginsberg J, Kovacs M y otros for the Extended Low-intensity Anticoagulation for Thrombo Embolism Investigators. *New Eng J Med* 2003, 349: 631
22. Schulman S, Wähländer K, Lundróm T y otros for the THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *New Eng J Med* 2003, 349: 1713.
23. PERSIST Investigators. A novel long acting synthetic factor Xa inhibitor (idraparinux sodium) to replace warfarin for secondary prevention in DVT. A phase II evaluation. *Blood* 2002, 82(a): 301.

JOSÉ M. CERESSETTO

ANTICOAGULACIÓN PROLONGADA: EN CONTRA

“Una droga puede ser una sustancia inerte, un veneno o un agente terapéutico, dependiendo de cómo se usa y en que dosis se administra”. Paracelsus

Si bien hoy en día se considera a la enfermedad tromboembólica venosa como una entidad crónica, con un 30% de posibilidades de recaída trombótica en 8 años (15). Y si bien la tendencia actual es a prolongar la duración del tratamiento anticoagulante, muchas veces en forma indefinida, antes de adoptar esta postura deberíamos plantearnos al menos algunas preguntas sobre los verdaderos beneficios de un tratamiento anticoagulante indefinido con antagonistas de la vitamina K (AVK) en dosis convencionales para mantener un RIN de 2-3.

1) La mortalidad por TEP fatal no se reduce al prolongar la anticoagulación

Se muere la misma cantidad de pacientes por un nuevo TEP que como consecuencia de un sangrado mayor al mantener un tratamiento anticoagulante (0.5 y 0.6% por año respectivamente). Esto ocurre debido a que:

- Una TVP en el 75-85% de los casos recurre como una nueva TVP, y solo 15-25% tienen un TEP (14-15).
- El 90% de las embolias fatales ocurren en el primer mes, cuando los pacientes están sí o sí anticoagulados²⁰.
- En 5.523 pacientes luego de 3 meses de anticoagulación solo, 0.3% por año de los nuevos eventos trombóticos serán fatales¹³.
- No hay diferencia en la mortalidad entre el grupo tratado y el no tratado en ninguno de los trabajos de anticoagulación prolongada (DURAC I y II, WODIT PE, Kearon)⁹.

2) El tratamiento con dicumarínicos con un RIN 2-3 no es inocuo

Por el contrario hay un alto precio que pagar.

- Los dicumarínicos son considerados como el paradigma de la toxicidad inducida por drogas, por su frecuencia y severidad³². Son la primer causa de muerte por medicamentos en países con una adecuada farmacovigilancia, como Suecia.
- Tienen un perfil farmacodinámico impredecible con interferencia por drogas, alimentos y enfermedades, que obliga a un monitoreo permanente; y a pesar de este monitoreo, los pacientes sólo es-

tán en rango adecuado de anticoagulación el 60-70% del tiempo, aún en los mejores servicios de anticoagulación^{27, 30}.

- Tienen una estrecha ventana terapéutica con lo que sólo con duplicar la dosis de tratamiento se incrementa en forma exponencial el riesgo de sangrado³⁰.
 - La necesidad de monitoreo cercano de los AVK resiente la calidad de vida de los pacientes. Les exigimos que nos consulten por cada medicamento nuevo que se les indica, si se van de vacaciones les pedimos que tengan un centro cercano donde controlarse, no se pueden aplicar inyecciones intramusculares, deben programar con nosotros cualquier procedimiento invasivo y hasta muchas veces se les “prohíbe” la ingesta de legumbres, con lo que sin quererlo, aumentamos hasta en un 12% el riesgo de infarto de miocardio^{19, 30}. En una encuesta a 120 pacientes con TVP anticoagulados por 3 meses, el 23% quería suspender los AVK luego de estos 3 meses sin importar el riesgo de retrombosis, y el 31% estaba dispuesto a tomar un 10-15% de riesgo de trombosis⁶.
 - El costo de la anticoagulación no es solamente el valor del medicamento, también debemos considerar al ausentismo laboral, la consulta con el hematólogo y la posibilidad de requerir el pasaje transitorio a una HBPM.
 - Sin embargo la gran limitante del tratamiento anticoagulante es el sangrado. ¿Pero cuál es la frecuencia real de hemorragia clínicamente significativa en pacientes con AVK? Existe una gran diferencia entre la incidencia en estudios prospectivos, que es de 2-5% por año¹⁸, y la hallada en estudios observacionales, donde se duplica la frecuencia a 5-11% por año^{21, 31, 32}. Posiblemente los estudios prospectivos muestren una “falsa realidad” al tratarse de pacientes seleccionados, con un muy bajo riesgo de sangrado, manejados en centros con gran experiencia en anticoagulación y controlados muy de cerca (apenas 5-10% tienen un RIN > 3). Un episodio de sangrado mayor tiene un 15% de mortalidad¹⁰ y hasta 1/3 de los pacientes pueden repetir el sangrado mayor antes del año³³. Debemos además considerar que entre el 10 y el 26% del tiempo los pacientes anticoagulados tienen un RIN > a 3 con lo que están más expuestos a una hemorragia¹⁶ y que en el caso de una hemorragia cerebral (la principal complicación de los AVK) la mortalidad del episodio llega a ser del 70%¹¹.
- ¿Cómo predecir qué paciente tiene un alto riesgo de sangrado? Depende de la duración de la anticoagulación, de la intensidad y del propio paciente^{10, 32}. El Índice de sangrado (bleeding index) para pacien-

tes ambulatorios propuesto por Landefeld^{31,34} es muy útil para estratificar el riesgo:

- > 65 años: 1 punto
- Antecedente de hemorragia digestiva: 1 punto
- Antecedente de ACV: 1 punto
- Enfermedades comorbidas: 1 punto
(IAM reciente- creatinina >1.5 mg%- HTO < 30%
- Diabetes)

Con puntaje 0: 3% por año riesgo de sangrado mayor

1-2: 8-12% por año riesgo sangrado mayor

3-4: 30-48% por año riesgo sangrado mayor

3) El riesgo de trombosis disminuye con el tiempo

Al reabsorberse la trombosis y desactivarse la coagulación³⁰. Así por ejemplo luego del 2° año de la trombosis el riesgo de una nueva trombosis sería apenas de 1.7% por año¹⁷. La resolución completa del coágulo en las venas de la pierna por ecografía es del 40% a 6 meses de la trombosis, pero del 70% a los 2 años^{2,17}.

4) No hay consenso en la bibliografía

Según las últimas guías de la ACCP publicadas en la revista Chest del 2001 "la duración del tratamiento anticoagulante es un tema no resuelto, a definir en cada paciente individual" y además ninguna de las recomendaciones es de grado "A" sino de grado "C"²⁷. Aún así la propuesta publicada en el consenso Americano no logra definir: 1) si la duración del tratamiento debería ser de 6 meses o de más, en una TVP idiopática, y 2) si debemos anticoagular 12 meses o si es tratamiento de por vida en una trombofilia de alto riesgo, en pacientes con cáncer o con SAFL.

Por otro lado no todos los pacientes con un factor trombofílico positivo necesitan un tratamiento anticoagulante prolongado^{5,8,25}. Esto está mejor establecido para las trombofilias más frecuentes como los portadores de hiperhomocistinemia³⁰, los heterocigotas para el factor V Leiden²⁶ y para la Pro-trombina 20210, donde parece claro que no deberíamos extender el tratamiento anticoagulante²⁵. Otro grupo de trombofilias requiere probablemente una conducta diferente por considerarse trombofilias de muy alto riesgo de recidiva trombótica²³⁻²⁵: Déficit de Antitrombina, homocigotas para el factor V Leiden, portadores de un trastorno combinado heterocigota V Leiden + Protrombina 20210 y Síndrome Antifosfolípídico²⁸. Sin embargo estos pacientes de alto riesgo son apenas el 15% de los casos de trombofilia. En

un tercer grupo de patología protrombótica que incluye al déficit de Proteína C, Proteína S, aumento del Factor VIII y los defectos combinados, aún no conocemos la mejor conducta terapéutica con respecto a la duración de la anticoagulación, pero parecería que no siempre es necesario mantener el tratamiento convencional en forma indefinida^{1,24,25}.

5) Existen alternativas a la anticoagulación convencional

Que han surgido en los últimos 2 años y que nos permiten "pasar" al paciente a un esquema alternativo donde el riesgo de sangrado se reduce notablemente y se mantiene un efecto antitrombótico adecuado. Estas alternativas serían:

a) *Bajas dosis de AVK (RIN 1.5-2)*: Se basa en que con este nivel de anticoagulación se pueden controlar los niveles de FVIIa y del fragmento 1+2 de la protrombina que actúan como marcadores de activación de coagulación. El estudio PREVENT⁷ evaluó en forma prospectiva 508 pacientes con TVP idiopática (sin cáncer ni SAFL) que luego de 6 meses de tratamiento anticoagulante convencional pasaban a Warfarina en bajas dosis (RIN 1.5-2) o placebo, con un seguimiento medio de 2 años. Los controles de coagulación se hacían cada 2 meses y el valor de RIN promedio fue de 1.7. La incidencia de trombosis fue 64% menor (7.2% vs 2.6%) en el grupo con bajas dosis de warfarina, y 81% menor en los pacientes bajo tratamiento "efectivo". El sangrado mayor no difirió en forma significativa entre ambos grupos (0.4% con placebo vs. 0.9% con warfarina). La conclusión del estudio es que es válida como alternativa luego de 6 meses de tratamiento anticoagulante convencional pasar a un esquema de bajas dosis con lo que eliminamos el riesgo de sangrado y permite controles más esporádicos de coagulación¹².

b) *"Minidosis" de anticoagulación con RIN = 1.5*: este es un estudio "piloto" australiano en 32 pacientes con TVP idiopática de alto riesgo (82% con algún factor trombofílico positivo y 25% con más de un factor combinado) que luego de 6 meses de tratamiento con RIN 2-3 pasaban a un esquema de muy bajas dosis con una dosis promedio de 2,5 mg día warfarina seguidos por 5 años. Se controlaron además con monitoreo de los niveles de fragmento 1+2 de protombina. Solo detectaron 2,6% de recurrencia trombótica por año sin un aumento de hemorragia³.

c) *Inhibidores orales directos de la trombina: Ximelagatran*. El Thrive III es un estudio de fase III en 1223 pacientes prospectivo y doble ciego en pacientes con TVP idiopática o con factor de riesgo persistente luego de 6 meses de anticoagulación estándar

con RIN 2-3. Los pacientes recibían ximelagatran 24mg cada 12 hs. por 18 meses o placebo. La incidencia de nuevo evento trombotico se redujo en un 84% (12,6% vs 2,8% con ximelagatran) sin un aumento de sangrado. Si bien hubo una mayor alteración de las enzimas hepáticas (6,4% en el grupo de Ximelagatran vs 1,2% en el placebo) esta se resolvió espontáneamente en la mayoría de los casos pero obliga a un monitoreo de hepatograma entre el 2° y 5° mes de tratamiento. De todas formas el ximelagatran aún no esta disponible para la venta en el mundo²⁹.

CONCLUSIÓN

A modo de conclusión podemos clasificar a los pacientes con un evento trombotico venoso para definir la duración de la anticoagulación en 4 categorías:

- 1- Trombosis con bajo riesgo de recaída (FR transitorio) son 25-33% de los pacientes
TVP distal: 4 a 6 semanas de tratamiento
TVP proximal: 3 meses de tratamiento
- 2- Trombosis con alto riesgo de recaída (FR permanente) son 25-33% de los pacientes
Cáncer activo | tratamiento 12
SAFL | meses a
TEP o trombosis | indefinido?
inusual con *riesgo de vida*
- 3- Trombosis con alto riesgo de sangrado (10-15% de los pacientes): 3 meses de tratamiento.
- 4- Trombosis con riesgo intermedio (idiopática) 33-55% de los pacientes: 6 meses, luego evaluar de acuerdo al valor de D-D⁴ y al riesgo trombo-filico si continuar con igual dosis, suspender o pasar a un RIN menor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duration of oral anticoagulant treatment in patients with venous thromboembolism and a deficiency of Antithrombin, protein C or S, a decision analysis. Van Den Belt. **Tr. Hemost** 2000; 84: 758-63.
2. Optimal duration of oral anticoagulant therapy after the first episode of DVT of the lower limbs: a randomized study based on the recanalization of the venous detected by ultrasonography. Siragausa S. **J Thromb Hemost Supp** July 2003. P 1973.
3. Secondary Thromboprophylaxis program assessing the efficacy of mini dose warfarin and prothombin fragment 1+2 in selected high risk patients with venous thromboembolism. Tran H. **J Thromb Hemost Supp** July 2003 P 1978.
4. Assessing the risk of recurrence in patients with a first spontaneous venous thromboembolism by use of D-dimer. Gichinger S. **J Thromb Hemost Supp** Jul 2003 P 1382.
5. Incidence of recurrent venous Thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors. Baglin T. **J Thromb Hemost Supp** Jul OC 149.
6. The balance between benefits and risk of treatment with vitamin K antagonist as perceived by patients. Locadia M. **J Thromb Hemost Supp** Jul 2003 P 1462.
7. Long term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. Ridken P, Goldhaber S, et al. **NEJM** 2003; 348, 1425-34.
8. Management of thrombophilia. Bauer K. **J Thromb Hemost** 2003; 1: 1429-34.
9. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Agnelli G Prandoni P. **Ann Int Med** 2003; 139: 19-25.
10. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Levine N. **Chest** 2001; 119: 108-121S.
11. Management of oral anticoagulant induced intracranial haemorrhage. Butler A. **Blood Reviews** 1998; 12: 35-44.
12. Warfarin for venous thromboembolism. Walking the dosing tightrope. Schafer D. **NEJM** 2003; 348: 1478-80.
13. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. Douketis J. Kearon C et al. **Jama** 1998; 279: 458-62.
14. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. Douketis J. Foster G. et al. **Arch Int Med** 2000; 160: 3431-36.
15. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. Prandoni P, Lensing A et al **Ann Int Med** 1996; 125: 1-7.
16. Asymptomatic excessive coumarin anticoagulation is a risk factor for thrombotic and bleeding complications of oral anticoagulant therapy. Poli D, Prisco D. **J Thromb Hemost** 2003; 1: 1840-1
17. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. Prandoni P, Lesing A. **Ann Int Med** 2002; 137: 955-60.
18. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. Van Der Mer F. Rossendal F. **Arch Int Med** 1993; 153-62.
19. Dietary fiber intake and reduced risk of coronary heart disease in US men and women. Brazzano L. **Arch Int Med** 2003; 163: 1897-1904.
20. The clinical course of pulmonary embolism. Carson J. et al. **NEJM** 1992; 326: 1240-45.
21. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: A population based study in Rochester; Minnesota. Gittlen M. **Mayo Clin Proc** 1995; 70: 725-33.
22. Pros and Cons of thrombophilia testing: Cons. Machin S. **J Thromb Hemost** 2003; 1: 412-13.
23. Investigation and management of heritable thrombophilia: Guideline. Walker I, Preston F. **Br J Hematol** 2001; 114: 512-28.
24. Laboratory testing for heritable thrombophilia. Impact on clinical management of thrombotic disease: Annotation. Greaves M, Baglin T. **Br J Hematol** 2000; 109: 699-703.
25. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis a qualitative overview and proposed classification system. Crowther M. **Ann Int Med** 2003; 138: 128-34.
26. Decision analysis model of prolonged oral anticoagulant treatment in factor V Leiden carriers with first episode of DVT. Sarasin F. **BMJ** 1998; 316: 95-99.
27. Managing oral anticoagulant therapy. Ansell J, Hirsh J. **Chest** 2001; 119: 22-38S.
28. Long term anticoagulation is preferable for patients with antiphospholipid antibody syndrome. Result of a decision

- analysis. Brunner H. **J Rheumatol** 2002; 29: 490-501.
29. Extended secondary prevention with the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran in patients with venous thromboembolism. Erikson H. **J Thromb Hemost** 2003 supp Jul OC 005.
30. Care of patients receiving long term anticoagulant therapy. Schulman **NEJM** 2003; 349: 675-83
31. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in out patients treated with warfarin. Beyth R, Landefeld C. **Am J Med** 1998; 105:91-99.
32. Anticoagulant related bleeding: Clinical epidemiology, prediction and prevention. Landefeld C, Beyth R. **Am J Med** 1993; 95: 315-328.
33. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. Fihn **Ann Int Med** 1993; 118: 511-20.
34. The out patient bleeding risk index. Wells Ph, Fergie M. **Arch Int Med** 2003; 163; 917-20.

ALTA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES EN 102 PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA Y CANCER



Ceresetto JM; Dubosq C; Doti C; Mendizabal G; Gutierrez M;
Rabinovich O; Stemmelin G; Shanley C; Bullorsky E.

Servicio de Hematología- Hospital Británico de Buenos Aires

Complicaciones en trombosis y cancer

■ OBJETIVO:

EVALUAR LOS DATOS EPIDEMIOLOGICOS EN 102 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER ACTIVO QUE PRESENTARON UN PRIMER EVENTO TROMBOTICO VENOSO, SU TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES POR RETROMBOSIS O POR SANGRADO.

■ MATERIALES Y METODOS:

SE REVISARON LAS HISTORIAS CLINICAS DE 102 PACIENTES del HOSPITAL BRITANICO CON ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA QUE TENIAN DIAGNOSTICO DE CANCER AL MOMENTO DEL EVENTO TROMBOTICO



Complicaciones en trombosis y cancer

Introducción:

MANEJO COMPLICADO

PROBLEMAS:

- Son el 15% de las trombosis venosas
- La trombosis es la 2° causa de muerte en pacientes con cáncer
- Aumenta 3 veces el riesgo de retrombosis (11 – 34%)
- Aumenta 2 veces el riesgo de sangrado – RIN > 3 el 24% del tiempo
- Duplica la mortalidad del Tumor (Factor de mal pronostico independiente)
- Tener en cuenta la calidad de vida en etapa final de la enfermedad (hablarlo con la familia)



Complicaciones en trombosis y cancer

RESULTADOS

- Edad promedio : 62 años / 44 mujeres y 58 hombres

LUGAR DE LA TROMBOSIS

- 32% TEP ± TVP
- 30% TVP proximal MI
- 19% Tromboflebitis superficial
- 10% TVP M superior/ yugular
- 5 % TV Cava Inf
- 4 % TVP distal MI

FACTOR DESENCADENANTE

- 42 % ESPONTANEA
- 26 % 2° CIRUGIA
- 13 % Tamoxifeno/Antiandrógenos
- 11 % Compresión del Tumor local
- 4 % CATETER
- 4 % INMOVILIDAD (Internación)



Complicaciones en trombosis y cancer

Introducción:

MANEJO COMPLICADO

Problemas con la Anticoagulación:

1. Dificil mantener en rango adecuado:
 - vómitos
 - mucositis
 - Hepatotoxicidad
 - Alimentos hipercalóricos
2. Trombocitopenia por Quimioterapia
3. Necesidad de revertir la anticoagulación:
 - Cateter
 - Paracentesis periódica
4. Falla de Antagonistas de Vitamina K



Complicaciones en trombosis y cancer RESULTADOS:

LOCALIZACION DEL TUMOR

- 32% Ca Ginecológico: -19 Mama
- 5 Endometrio
- 3 Cuello útero
- 2 Ovario
- 1 Vulva/ Trompa/ Vagina
- 22 % Via urinaria: -12 Próstata
- 8 Vejiga
- 3 Riñon
- 17 % Gastrointestinal: -6 Cólon
- 4 Páncreas
- 4 Estómago
- 1 Base de lengua/ Ano/ Via biliar/
- 15 % On cohematológico: -10 Linfoma
- 2 SMP / MDS
- 1 Mieloma/ LLC/ Tricoleucemia
- 10 % Pulmón
- 4 % Otros: -2 Tiroides -1 Schwanoma -1 Desconocido

- Diagnóstico simultáneo de trombosis y cáncer : 23%
- La primer manifestación del cáncer fue la TVP : 11%



Complicaciones en trombosis y cancer

RESULTADOS:

- **TRATAMIENTO INICIAL**
- # 49% Heparina no fraccionada
- # 50% HBPM → Tendencia a mayor uso (60% en los últimos 3 años)
- Pasaron a AO 76 pacientes y 18 siguieron con HBPM
- No recibieron tratamiento por enfermedad terminal: 2 pacientes
- Solo recibieron profilaxis por ser Tromboflebitis o TVP distal: 6 pacientes
- Fibrinolíticos: 2 pacientes (TEP masivo)
- Filtro de vena cava inferior: 2 pacientes

SEGUIMIENTO PROMEDIO: 1.7 AÑOS
EL 60% DE LOS PACIENTES FALLECIDOS



Complicaciones en trombosis y cancer

CONCLUSIONES:

- LA HBPM TIENDE A REEMPLAZAR A LA HNF EN NUESTRO HOSPITAL EN EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA ETV EN PACIENTES CON CANCER. SIN EMBARGO SOLO 18 DE 102 PACIENTES RECIBIERON ÚNICAMENTE HBPM PROLONGADA.
- LAS COMPLICACIONES TROMBOTICAS (20.58%/AÑO) FUERON MAS FRECUENTES QUE LAS HEMORRAGICAS (6.4%/AÑO), Y RELACIONADAS CON UNA MAYOR MORTALIDAD.
- LA TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL Y LA TVP DISTAL SIN TRATAMIENTO, ASI COMO LA SUSPENSION TRANSITORIA DE LA ANTICOAGULACION TUVIERON UNA INACEPTABLEMENTE ALTA TASA DE RECAIDA TROMBOTICA CON LO QUE SE SUGIERE MANTENER UNA ANTICOAGULACION PROLONGADA EN PACIENTES CON TROMBOSIS Y CANCER



Complicaciones en trombosis y cancer

RESULTADOS:

- **NUEVOS EVENTOS TROMBOTICOS**
- # 3.5% NUEVA TROMBOSIS (20.58% POR AÑO):
 - 69% BAJO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ADECUADO
 - 7 PACIENTES CON 2 EVENTOS TROMBOTICOS
 - 10 PACIENTES SIN ANTICOAGULACION al momento de ETV
 - 8 PACIENTES CON RIN < 2 O CON PROFILAXIS CON HBPM
- En 2 pacientes SIN TRATAMIENTO y 6 solo con PROFILAXIS con HBPM: 80% retrombosis
- En 10 pacientes que SUSPENDIERON TRANSITORIAMENTE la anticoagulación o la PROFILAXIS con HBPM: - 100% retrombosis
 - Por qué suspendieron?: - 6 remisión transitoria
 - 3 sangrado
 - 1 se negó a anticoagulación
- En 8 pacientes la TVP fué la manifestación de RECAIDA DEL CANCER

TRATAMIENTO DE LA RETROMBOSIS

- # 5 FILTRO VCI
- # 7 HBPM PROLONGADA
- # 24 DICUMARINICOS CON RIN 3



Complicaciones en trombosis y cancer

RESULTADOS:

- **COMPLICACIONES HEMORRAGICAS**
- # 22 % SANGRADO MENOR: - 5 EPISTAXIS
- 6 HEMATURIA
- 4 HEMOPTISIS
- # 11 % SANGRADO MAYOR (6.47 % por año):
 - 5 Hemorragia digestiva
 - 3 SNC (1 fatal)
 - 1 Metrorragia / Hematoma femoral / hematuria
- Nivel de anticoagulación: 3 HBPM - 2 RIN > 5 - 1 IPA
3 pacientes recidivó sangrado mayor
- # En 4 pacientes con METASTASIS CEREBRALES: NO HUBO SANGRADO SNC
- **MUERTE (Asociada al TEP)**
- TEP FATAL: 7 pacientes - Todos como 2º evento - 5 bajo tratamiento anticoagulante
- SANGRADO FATAL: 1 paciente en SNC

