

**TEMA DE DEBATE III. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA**

Duración del tratamiento anticoagulante

A. Masegosa-Medina

La trombosis venosa es una enfermedad bien conocida en su fase aguda. Son numerosas las publicaciones que hacen referencia a su frecuencia, factores de riesgo, diagnóstico clínico e instrumental y tratamiento en su fase aguda. Una vez pasados unos días de tratamiento con heparina, habitualmente se procede a mantener anticoagulación oral (ACO) durante un período de tiempo más o menos prolongado. La finalidad de este tratamiento es prevenir la tasa de retrombosis y disminuir el síndrome post-trombótico; por lo tanto, se relaciona directamente con las tasas de mortalidad y las secuelas. A su vez, el tratamiento anticoagulante oral tiene una tasa de complicaciones hemorrágicas mayores no despreciables, y que aumentan con la duración del mismo.

Por tanto, la duración ideal del tratamiento anticoagulante sería aquella en la que la tasa de complicaciones hemorrágicas fuera menor que los riesgos

que acarree la suspensión del mismo en cuanto a tasas de retrombosis, embolismo pulmonar o mortalidad.

Las recomendaciones globales ayudan en la toma de decisiones, pero a veces no contemplan todas las situaciones particulares que se presentan en pacientes concretos. El motivo de la presente Mesa es analizar aquellas situaciones que condicionen la duración del tratamiento anticoagulante y analizar cuando existe evidencia científica para tomar decisiones, y cuando no disponemos de información suficiente para lo mismo.

Un listado de situaciones que podrían darse, y sobre el que podrán discutir los ponentes, es el siguiente:

- Un sólo episodio con causa desencadenante.
- Un sólo episodio sin causa desencadenante.
- Dos o más episodios.
- Trombosis venosa profunda (TVP) y cáncer activo.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete, España.

Correspondencia:

Dr. A. Masegosa Medina. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Hermanos Falcó, s/n. E-02006 Albacete. E-mail: amasegosam@sescam.jccm.es

© 2005, ANGIOLOGÍA

- TVP y un tipo de trombofilia.
- TVP y trombofilias asociadas.
- Territorio de afectación de la trombosis venosa (sural frente a otros territorios).
- Parámetros analíticos que puedan modificar la duración del tratamiento anticoagulante (factor VIII, factor IX, dímero D).
- Tratamiento anticoagulante con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) frente a ACO.

Duración del tratamiento anticoagulante en la trombosis venosa. Evidencias

A. Giménez-Gaibar

Introducción

La duración óptima del tratamiento anticoagulante después de un episodio de TVP o de embolismo pulmonar permanece controvertida en algunos aspectos.

Los estudios clínicos en el tromboembolismo venoso han ayudado a optimizar el diagnóstico y tratamiento de esta patología. Conceptos claros han emergido con respecto al tratamiento inicial con heparina; pero, además, un numeroso grupo de estudios ha colaborado en el intento de establecer la duración óptima de la anticoagulación en pacientes sin riesgos coadyuvantes. Sin embargo, el período de tiempo óptimo de tratamiento tras un episodio de tromboembolismo pulmonar (TEP) debería contraponer el riesgo de recurrencia (RR) de un nuevo episodio trombótico, una vez finalizado dicho tratamiento, con el riesgo de sangrado si la terapéutica es continuada.

El riesgo anual de recidiva tromboembólica después de un primer episodio

se estima entre un 5 y un 10% (Schulman, 1995; Prandoni, 1996). Este riesgo es más importante en las primeras semanas después del episodio y disminuye con el tiempo. Dos estudios prospectivos (Prandoni, 1996; Hansson, 2000) mostraron que la incidencia acumulada era del 3-6% en los 3 primeros meses, 7-8,6% a los 12 meses, 17,5% a los 2 años y de un 21,5-27,9% a los 5 años. Una variación del riesgo de recidiva puede deberse a la existencia de una trombosis idiopática o secundaria a un factor predisponente, o la existencia de trombofilias.

Por otro lado, Linkins ha publicado recientemente (2003) un metaanálisis con una revisión de 33 estudios que incluyeron 4.374 pacientes con anticoagulación oral (ACO). Evidenció que las tasas de sangrado mayor e intracraneal eran de 2,06 y 1,48% durante los 3 primeros meses. Después de los 3 meses, las tasas sangrado mayor e intracraneal por 100 pacientes/año fueron 2,74 y 0,65%, respectivamente; por ello, la tasa de complicaciones de sangrado mayor

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Sabadell. Corporación Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. A. Giménez Gaibar. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Sabadell. Corporación Parc Taulí. Parc Taulí, s/n. E-08208 Sabadell (Barcelona). E-mail: agimenezg@cspt.es

© 2005, ANGIOLOGÍA

antes y después de los 3 meses era de 9,3 y 9,1%, respectivamente. Se concluye que la extensión de la duración de la ACO para el tromboembolismo venoso se asocia con un riesgo significativo de hemorragia.

Probablemente el mayor avance en el conocimiento del RR de la enfermedad tromboembólica después de la terapia anticoagulante ha sido la identificación de aquellos pacientes con una trombosis provocada por un factor de riesgo reversible (como la cirugía), los cuales tienen un poco RR (aproximadamente 3% por año); mientras que los pacientes con una trombosis idiopática o un FR persistente tienen un alto riesgo de recidiva (aproximadamente, 10% por año).

Trombosis venosa provocada por una causa desencadenante

La presencia o ausencia de factores de riesgo reversibles en el momento de la trombosis parece tener la mayor influencia pronóstica en el RR; esta categorización clínica es el punto de partida.

Las actuales guías clínicas recomiendan una terapia ACO para aquellos pacientes con TEP asociado a factores de riesgo temporales (cirugía, traumatismo, inmovilización, tratamiento con estrógenos, etc.) de 3 meses se debe a que en el análisis de dicho subgrupo en los diversos estudios existe una tasa de recidivas anuales del 3%.

El primer estudio multicéntrico realizado por el Research Committee of the British Thoracic Society mostró que pacientes con factores de riesgo tempora-

les tenían una evolución favorable igual con 4 semanas o 3 meses de anticoagulación. Sin embargo, estas conclusiones tenían un bajo número de pacientes con una alta posibilidad de error estadístico. Además, el diagnóstico objetivo se obtuvo sólo en el 71% de los casos y sólo en el 41% de las recurrencias.

Schulman et al hicieron un estudio prospectivo comparando el tratamiento anticoagulante de 6 semanas frente a 6 meses en pacientes que habían tenido un primer episodio de tromboembolismo venoso; en los casos con factor de riesgo desencadenante reversible, la tasa de recurrencia a los 24 meses era de 8,6% en el grupo de 6 semanas y 4,8% en el grupo de 6 meses. Esta tasa de recurrencia, relativamente baja comparada con otros estudios, excedía la tasa potencial de complicaciones hemorrágicas y ponía en duda la necesidad de que la extensión del tratamiento podría ser beneficiosa para estos pacientes.

Pinede et al (2001) realizaron un análisis de los estudios publicados, no objetivando diferencias significativas, en este tipo de pacientes, entre tratamientos cortos y prolongados. Tras analizar uno de los subgrupos, sugirieron que las trombosis venosas de pantorrilla –sin afectación de vena poplítea– provocadas por un factor transitorio podían tratarse de forma segura por un período de 6 semanas.

Agnelli et al (2003) evidenciaron que los pacientes que tienen asociados un riesgo temporal con EP, tenían una reducción potencial del RR recibiendo tratamiento durante 6 meses comparado con 3 meses. Este estudio compuesto de

326 pacientes constaba de enfermos que ya habían realizado 3 meses de tratamiento anticoagulante sin evidencia de recurrencia o de sangrado, y la tasa de hemorragias fue inferior a la de otros estudios.

En la Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy se recomienda un tratamiento con ACO en estos pacientes por al menos 3 meses (grado 1A)

Trombosis venosa sin causa desencadenante

Los pacientes que presentan un TEP sin factor de riesgo desencadenante, tras parar el tratamiento anticoagulante tras 6 meses o más, tienen un RR de un nuevo episodio del 10% por año.

Los ensayos publicados por el Research Committee of the British Thoracic Society (1992), Schulman (1995) y Levine (1995) demostraron que la duración de un primer episodio de TEP debía ser al menos de 3 meses (12 semanas) y probablemente de 6 meses (24 semanas).

El mejor ensayo en calidad metodológica fue el DURAC, donde se observó una disminución significativa de la incidencia de recidivas tromboembólicas con la prolongación del tratamiento oral a 6 meses; se observó que la incidencia acumulada de recidivas en este ensayo aumentaba de forma lineal del 5-6%. En este estudio se evidenció que tras 6 meses de tratamiento anticoagulante, recurrencias de trombosis venosas podían acontecer con la misma frecuencia en la extremidad contralateral; esta observa-

ción sugería que factores sistémicos tanto como locales –con inclusión de un inadecuado tratamiento– son responsables de recurrencias tras 6 meses de tratamiento.

Ambos estudios, el British y el DURAC, mostraron un alto RR en pacientes con permanente causa, comparados con pacientes con factor de riesgo temporal. Extender la anticoagulación desde 6 semanas a 6 meses redujo el RR a la mitad.

En el ensayo DOTAVK (2001) se estratificaron la inclusión de las TVP distales aisladas y las TVP proximales y/o los embolismos pulmonares. Es el único ensayo que ha comparado un tratamiento de 6 y 12 semanas para las TVP aisladas, y, sobretodo, 3 y 6 meses de tratamiento en las trombosis venosas proximales con o sin embolismo pulmonar. La incidencia de recidivas tromboembólicas es netamente menor en los pacientes con TVP distales (2,0% en la rama de semanas; 3,4% en la de 12 semanas) con respecto a las trombosis venosas proximales con o sin embolismo pulmonar (8,1 en el brazo de 3 meses y 8,7% en el 6 meses).

Pinede (2001) realizó un metaanálisis de los estudios publicados en la literatura y evidenció que un tratamiento prolongado (12-24 semanas) era superior en el plano estadístico a un tratamiento corto (3, 4 o 6 semanas), sin incremento significativo del riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores iatrogénicas.

Agnelli et al (2001) compararon un tratamiento anticoagulante de 3 meses, con la continuación en otro grupo de 9

meses más, tras un primer episodio de trombosis venosa. Al final del primer año, la recurrencia fue menos frecuente en el grupo que seguía con medicación anticoagulante; pero este beneficio se perdía tras dos años de haber parado dicho tratamiento.

Kearon et al (1999) compararon 3 meses de tratamiento anticoagulante frente a una anticoagulación persistente en pacientes con un primer episodio de TVP idiopática. El estudio terminó pronto, porque se evidenció una evidente diferencia en la tasa de recurrencias entre ambos brazos de tratamiento. En el grupo de 3 meses de tratamiento, la tasa de recurrencia fue de 27,4% por paciente/año, frente al 1,3% en los que recibían tratamiento prolongado. La tasa de sangrado mayor fue del 3,8% por paciente/año en este grupo, mientras no se evidenciaba ningún caso en el grupo de 3 meses. Estos resultados sugerían que la terapéutica debía extenderse por encima de los 3 meses en los pacientes tras un primer episodio de TVP.

Hutten y Prins (2003) realizaron una revisión para Cochrane, en la que incluyeron seis estudios con 2.503 pacientes. Encontraron una consistente reducción en el RR con un prolongado tratamiento con anticoagulantes, independientemente del tiempo desde que se produjo el proceso trombotico. Tampoco encontraron un efecto rebote, es decir, un exceso de recurrencias tras el cese de un tratamiento prolongado.

Ridker et al (2003) realizaron un estudio con pacientes con un primer episodio o dos o más episodios de TEP y que recibían placebo o warfarina en dosis

bajas. Tras 508 pacientes y 2,1 años de control clínico, se paró, objetivándose una reducción del riesgo del 64% en los pacientes tratados con warfarina comparados con placebos, sin diferencia significativa en hemorragias mayores o muerte.

Piovella (2002) analizó 179 pacientes con un primer episodio de trombosis venosa sintomática y 104 con trombosis venosa tras una prótesis de cadera, y evaluó la normalización de la compresión por ultrasonidos tras 12 meses. Concluía que la ausencia de normalización de la compresión del ultrasonido después de un episodio de trombosis venosa podría ser un factor de riesgo de recurrencia y podría ser relevante para la óptima duración de un tratamiento anticoagulante.

Prandoni (2002) también mostró que la trombosis venosa residual era un factor de riesgo para un tromboembolismo recurrente.

En la Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy se recomienda un tratamiento con ACO en estos pacientes por, al menos, 6-12 meses (grado 1A). Sin embargo, se sugiere que estos pacientes pueden considerarse para una anticoagulación indefinida (grado 2A).

Trombosis venosa tras dos o más episodios

Intuitivamente, pacientes que han tenido más de un episodio de trombosis venosa, particularmente si el intervalo entre episodios no es largo, se supone que son pacientes con un alto RR.

En el DURAC II, 227 pacientes con un segundo episodio de trombosis venosa de miembros inferiores fueron aleatorizados para recibir 6 meses o indefinidamente. Tras 48 meses de control clínico, la tasa de recurrencia acumulada fue del 21% en el grupo de 6 meses, frente al 3% en el grupo indefinido, sin incremento significativo de la tasa de eventos hemorrágicos mayores.

White (2000) evidenció, en un importante estudio epidemiológico, que el RR fue aproximadamente 50% más alto durante 2 años de control clínico tras un segundo episodio frente a un primero episodio de trombosis venosa.

En la Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy se sugiere un tratamiento con ACO en estos pacientes de forma indefinida (grado 2A).

Trombosis venosa y cáncer activo

El cáncer se asocia con un importante incremento (tres veces) del RR durante y tras el tratamiento con ACO. Algunas evidencias sugieren que el tratamiento anticoagulante puede alterar favorablemente la historia natural de algunos cánceres. Sin embargo, determinadas comorbilidades, la quimioterapia, dificultad de accesos venosos y el alto riesgo de sangrado pueden complicar el tratamiento anticoagulante en estos pacientes.

Palareti (2000) realizó un estudio que comparaba 95 pacientes con cáncer y 733 pacientes sin cáncer. En el control clínico, las tasas de sangrado fueron significativamente más altas en los pacientes con

cáncer; sin embargo, estos tenían también una más alta tasa de complicaciones trombóticas, pero sin que la diferencia alcanzara una significación estadística.

Prandoni (2002) realizó un estudio prospectivo en 842 pacientes con trombosis venosa, 181 de los cuales tenían un cáncer en el inicio. La tasa de recurrencias a los 12 meses en estos pacientes era del 20,7% frente al 6,8% (sin antecedentes de cáncer). La tasa de sangrado mayor a los 12 meses fue 12,4% en pacientes con cáncer y 4,9% en el resto. Ambas complicaciones dependían de la gravedad del cáncer y se producían durante el primer mes de anticoagulación, pero no podían explicarse por una sobre o subanticoagulación.

Meyer (2002) aleatorizó 146 pacientes con trombosis venosa y recibieron warfarina durante 3 meses o enoxaparina. En este estudio se evidenció que un prolongado tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) puede ser efectivo e inocuo en pacientes con cáncer (menores recurrencias y sangrados).

En la Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy se recomienda un tratamiento con HBPM en estos pacientes por 3-6 meses o larga duración de anticoagulación (grado 1A). Estos pacientes deberían recibir tratamiento anticoagulante indefinidamente o hasta la resolución del cáncer (grado 1C).

Trombosis venosa y trombofilias

Determinados estados bioquímicos hereditarios o adquiridos se asocian a TEP,

pero son heterogéneos en frecuencia y grado de asociación con dichas trombosis. La presencia de una de estas anomalías es a menudo asumida como un importante RR e indicación de tratamiento prolongado; sin embargo, la evidencia que soporta esta indicación es inconsistente.

Los anticuerpos antifosfolípidicos (anticardiolipinas) o el anticoagulante lúpico se asocian con una probabilidad de dos veces o más el RR tras parar la ACO (Schulman, 1998; Kearon, 1999). Proseguir con tratamiento anticoagulante parece reducir el riesgo.

El factor V de Leiden (FVL) y la mutación del gen de protrombina, únicas en estado heterocigoto, tienen un RR incierto. Ridker (1995) y Simioni (1997) encontraron que el FVL se asociaba a un incremento de dos veces el RR, mientras que otros estudios no encontraron dicha asociación (Kearon, Eichinger, Lindmarker). Lo mismo ha ocurrido con la mutación del gen de protrombina. Sin embargo, los pacientes que tienen una asociación de ambos factores en forma heterocigota (FVL y mutación del gen de protrombina) tienen una elevación del RR de 2-5 veces (Miles, Simioni, DeStefano), así como los homocigotos para el FVL (4,1 veces) (Lindmarker).

Existen datos limitados prospectivos de recurrencias en pacientes con déficit de antitrombina, proteína C y proteína S. Van den Belt (1997) estima que la presencia de una de estas anomalías se asocia con un 10% de frecuencia acumulada de recurrencia de TEP un año después del diagnóstico, alcanzando el

23% después de 5 años. A pesar de ello, dado que estos tres estados deficitarios han estado asociados con un 20-50% de incremento de riesgo para el primer episodio, se consideran un riesgo importante de recurrencia.

Según Kryle (2000) y Kraaijenhagen (2000), una marcada elevación del factor VIII es un factor de riesgo de trombosis recurrente (> 200 IU/dL, seis veces).

Cattaneo (1999) estableció que la hiperhomocisteinemia, tanto hereditaria como adquirida, se asocia con 2,7 veces probabilidad de recurrencia de trombosis venosa. Y además, según Willems (2000) su tratamiento con vitaminas puede reducir el RR.

Palareti (2002) encontró que un nivel de dímero D positivo durante 1 o 3 meses tras parar la anticoagulación se asociaba con un incremento de recurrencias de 2-3 veces y parecía ser predisponente de repetición de trombosis, tanto si el primer episodio se provocaba o no por un factor transitorio o permanente.

En la Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy se recomienda un tratamiento con ACO en pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos, o con dos o más condiciones trombofílicas por 12 meses (grado 1 C+), sugiriendo tratamiento anticoagulante indefinido. También se recomienda un tratamiento con ACO en pacientes con deficiencia de antitrombina, proteína C o S, o FVL o mutación de gen 2010 protrombina, homocisteinemia, o elevación de factor VIII de 6-12 meses (grado 1 A), pero sugieren tratamiento indefinido como en los pacientes idiopáticos (grado 2 C).

Tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular frente a anticoagulantes orales

Van der Heijden (2002) realizó un metaanálisis de siete estudios que comparaban HBPM a largo plazo con ACO. Con todos los estudios combinados, la diferencia en sangrado sería significativamente favorable a la heparina, sin diferencias en mortalidad. Las HBPM son potencialmente tan efectivas como la ACO, pero son más caras y tienen el inconveniente de la inyección prolongada subcutánea.

Lee (2003) y Hull (2002) han realizado estudios que valoran la utilización a largo plazo de la HBPM en pacientes con trombosis venosa. Los hechos indican que, en pacientes con cáncer, la HBPM era más efectiva para prevenir recurrencias que la ACO.

En la Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy se recomienda un tratamiento con HBPM en pacientes con cáncer concomitante por al menos 3-6 meses o largo plazo (grado 1A).

Dados los posibles efectos teratogénicos de los ACO, las HBPM se han valorado como tratamiento para pacientes con trombosis venosa en el transcurso de un embarazo.

Los estudios realizados hasta el momento intentan nivelar los riesgos de recurrencia con las complicaciones hemorrágicas, a través de unos fármacos como son los ACO, de dosificación variable y en ocasiones difícil. La utilización de nuevos fármacos, más inocuos y que permitan un mejor control puede hacer modificar el tratamiento futuro de esta patología.