

Duración del tratamiento anticoagulante en el tromboembolismo venoso

Tratamiento

El tratamiento de elección son los antagonistas de la vitamina K: warfarina, acenocoumarol, que han demostrado ser muy efectivos para prevenir la recurrencia de la enfermedad trombembólica (ETE); las dosis ajustadas de heparina no fraccionada o la heparina de bajo peso molecular se deben usar en pacientes embarazadas y en los pacientes con cáncer, en quienes han mostrado ser más efectivas y seguras. El problema con la anticoagulación como terapia, son los riesgos que conlleva el tratamiento; el principal es la hemorragia que puede ser grave e incluso mortal. El riesgo de sangrado con warfarina es mayor cuanto más alto sea el INR, igualmente, los pacientes mayores de 65 años, o con historia de sangrado intestinal, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal, diabetes, anemia tienen mayor riesgo de sangrado.

Por lo tanto para tomar la decisión de anticoagular un paciente a largo plazo se debe tener en cuenta el riesgo de recurrencia, la intensidad de la anticoagulación y el riesgo de sangrado.

Para definir el tiempo que debe durar la anticoagulación se han establecido cinco subgrupos de pacientes de acuerdo con el riesgo de recurrencia:

1. Pacientes con primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP), secundaria a un factor de riesgo transitorio.
2. Pacientes con cáncer activo y primer episodio de trombosis venosa.
3. Pacientes con primer episodio de trombosis venosa sin un factor de riesgo identificado (idiopática).
4. Pacientes con primer episodio de trombosis venosa y trombofilia.
 - a. Deficiencia de antitrombina, proteína C, proteína S.
 - b. Mutación Factor V Leiden. y/o en la protrombina 20210A.
 - c. Anticuerpos antifosfolípidos.
 - d. Hiperhomocisteinemia
 - e. Factor VIII mayor del 90% del percentil normal
5. Pacientes con TVP recurrente (dos o más episodios)

Intensidad de la anticoagulación

La anticoagulación con warfarina ha mostrado ser efectiva para prevenir la recurrencia de TVP-TEP, hace años se comparó la terapia manteniendo el INR entre 2.6 y 4 contra INR 2 a 2.8, y no se encontró diferencia en la recurrencia de enfermedad pero sí un mayor sangrado en el grupo con INR más alto, desde entonces se ha usado como objetivo de tratamiento mantener el INR entre 2 y 3. Un estudio re-

cientista hizo la misma comparación en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos e historia de TVP-TEP o tromboembolismo arterial y encontró mayor número de recurrencia en el grupo de pacientes tratados con INR más alto (INR entre 3 y 4 vs INR 2 a 3; recurrencia: 10.7% vs 3.4%). La utilidad del tratamiento a largo plazo (2 a 4 años) con anticoagulación de menor intensidad (INR entre 1.5 y 2) mostró que este nivel de anticoagulación era más efectivo que el placebo para prevenir la recurrencia (recurrencia: 2.6%/año vs 7.2%/año), pero menos efectivo que el tratamiento con INR entre 2 y 3 (recurrencia: 1.9%/año vs 0.6%/año), sin diferencia en la incidencia de sangrado.

Duración de la anticoagulación

Los pacientes que reciben anticoagulación por 4-6 semanas tienen un riesgo de recurrencia de TVP-TEP de 8% en 6-12 meses, quienes reciben tratamiento por 3-6 meses tienen una recurrencia de 3-4% por año en los dos años siguientes, la cual es más frecuente en pacientes con factores de riesgo persistentes o con TVP idiopática.

En pacientes con TVP-TEP idiopático, prolongar la anticoagulación por uno o dos años con INR entre 2 y 3 reduce en 90% el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Un estudio en pacientes con TVP-TEP idiopático, comparó la utilidad de prolongar el tiempo de tratamiento (4.5 años) con anticoagulación de menor intensidad (INR 1.5 a 2) contra placebo y encontró que el riesgo de recurrencia se reduce en 64%, con una tendencia a presentar más sangrado en el grupo de anticoagulados (5 vs 2 casos). Un análisis de subgrupos mostró que los pacientes que más se benefician del tratamiento prolongado son los que tienen mutación del Factor V Leiden, mutación del gen de protrombina 20210A.

Otro estudio comparó la anticoagulación por seis meses con tratamiento indefinido (promedio cuatro años) en pacientes con un segundo episodio de TVP-TEP, la incidencia acumulada fue menor en los anticoagulados (2.6% vs 20.7%) y el riesgo de recurrencia disminuyó 87%, pero se presentó más sangrado en el grupo anticoagulado (8.6% vs 2.7%).

Anticoagulación a largo plazo con heparina

Las dosis ajustadas de heparina no fraccionada se pueden utilizar, pero es preferible usar las heparinas de bajo peso por la facilidad en la aplicación (una dosis día) y porque no necesitan control de laboratorio para ajustar la dosis.

En tres estudios el tratamiento por 3-6 meses con heparinas de bajo peso molecular fue igual de efectivo al realizado con los antagonistas de la vitamina K (INR entre

2 y 3) para prevenir las recurrencia de TVP-TEP, y fueron más efectivas en los pacientes con cáncer. Se encontró un menor riesgo de sangrado en el grupo de heparinas, manifestado por disminución en el sangrado menor.

Recomendaciones

1. Los pacientes con primer episodio de TVP-TEP, asociado a un factor reversible se deben anticoagular por tres meses (A1).
2. Los pacientes con un primer episodio de TVP-TEP sin factores de riesgo, se deben anticoagular con antagonistas de la vitamina K por 6-12 meses (1A) y se sugiere considerar anticoagulación indefinida (2A).
3. Los pacientes con cáncer y TVP-TEP se recomienda anticoagular con heparina de bajo peso molecular por los primeros 3-6 meses (1A) y se debe considerar anticoagulación indefinida, o hasta que el cáncer esté resuelto (1C).
4. En pacientes con un primer episodio de TVP-TEP y con anticuerpos antifosfolípidos o con dos o más trastornos trombofílicos se recomienda anticoagular por 12 meses (1C+) y se debe considerar anticoagulación indefinida (2C). Algunos sugieren que si los anticuerpos antifosfolípidos desaparecen podría suspenderse la anticoagulación.
5. En pacientes con un primer episodio de TVP-TEP y con deficiencia de proteína C, proteína S, mutación del Factor V Leiden, mutación, en el gen de la protrombina 20210A, hiperhomocisteinemia, Factor VIII mayor del 90% del percentil normal, se recomienda anticoagular por 6-12 meses (1A) y se debe considerar anticoagulación indefinida (2C).
6. En casos con dos o más episodios de TVP-TEP se sugiere anticoagulación indefinida (2A).
7. Se recomienda ajustar la dosis de antagonistas de la vitamina K para mantener el INR entre 2 y 3, independientemente de la duración del tratamiento o las patologías asociadas (1A).
8. Los pacientes con anticoagulación indefinida se deben evaluar periódicamente para revisar el riesgo beneficio de la terapia anticoagulante (1C).
9. En pacientes embarazadas, preferible utilizar las heparinas de bajo peso molecular, a la no fraccionada ya que con ésta puede haber dificultades para determinar el nivel de anticoagulación, porque se puede encontrar "resistencia" no real cuando se mide PPTA, debido a aumento en el factor VIII. Idealmente en estos casos deberá medirse el tiempo de trombina, pero pocos hospitales poseen esta técnica.
10. Se sugiere iniciar la warfarina con dosis entre 5-10 mg por los dos primeros días, con ajuste de dosis de acuerdo con respuesta en el INR.
11. En pacientes mayores de 60 años, con desnutrición, falla cardiaca congestiva, se sugiere una dosis inicial de warfarina menor o igual de 5 mg.

12. La medición de INR debe iniciarse después de haber administrado dos o tres dosis de terapia anticoagulante oral.
13. Para pacientes que están recibiendo una dosis estable de warfarina, recomendamos monitorizar con INR al menos cada cuatro semanas.
14. Se recomienda el uso de medicamentos que cumplan con los estándares de calidad exigidos por el Invima.

Bibliografía

- Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; **345**:165–169
- Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy Buller H, Chair; Agnelli G; Hull R., Hyers, T et al. *Chest* 2004; **126**:401S–428S.
- Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; **105**: 91–99
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; **349**:1133–1138
- Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Levine, M, Chair; Raskob, G; Beyth, R; Kearon, C; Schulman, S. *Chest* 2004; **126**:287S–310S
- Hull R, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982; **306**:189–194
- Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; **301**:855–858
- Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; **307**:1676–1681
- Hull R, Pineo GF, Mah A, et al. A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months vs. intravenous heparin followed by warfarin sodium in patients with current cancer [abstract]. *Thromb Haemost* 2003; (suppl): P137a
- Hull R, Pineo GF, Mah A, et al. A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months versus intravenous heparin followed by warfarin sodium [abstract]. *Blood* 2002; **100**:148a
- Hull R, Pineo GF, Mah A, et al. A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months versus intravenous heparin followed by warfarin sodium [abstract]. *Blood* 2002; **100**:148a
- Hull R, Pineo GF, Mah A, et al. Safety and efficacy results for a study investigating the long-term out-of-hospital treatment of patients with proximal-vein thrombosis using subcutaneous low-molecular-weight heparin versus warfarin [abstract]. *Thromb Haemost* 2001; (suppl): abstract OC1647
- Hull R, Pineo GF, Mah A, et al. Safety and efficacy results for a study investigating the long-term out-of-hospital treatment of patients with proximal-vein thrombosis using subcutaneous low-molecular-weight heparin versus warfarin [abstract]. *Thromb Haemost* 2001; (suppl): abstract OC1647
- Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; **340**:901–907
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, 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**:631–639
- Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; **2**:515–518
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**:146–153
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**:146–153
- Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deepvein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; **74**:606–611
- 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

II CONSENSO COLOMBIANO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO • Trombolisis en TEP

- **Research Committee of the British Thoracic Society.** Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; **340**: 873– 876
- **Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al.** Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1425–1434
- **Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al.** The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism: The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; **336**:393–398
- **Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al.** A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; **332**:1661–1665