Anticoagulación en enfermedad tromboembólica venosa

Milena Morales M¹., Luis Arboleda R¹., Ariel Bello E².

^{1,2} Departamento de Medicina Interna, Universidad de Cartagena, Colombia

Recibido el 25 de enero 2019 / Aceptado el 12 de agosto 2019

Rev Chil Cardiol 2019; 38: 122-131

Introducción: La enfermedad tromboembólica venosa está comprendida por la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, las cuales son enfermedades comunes con alta morbilidad y mortalidad, incluso antes del diagnóstico. El tratamiento está basado principalmente en la terapia anticoagulante, con diferentes opciones dependiendo del ámbito clínico y la estabilidad del paciente (terapia oral vs parenteral).

Objetivo: Revisar las diferentes opciones y escenarios clínicos para la indicación de terapia anticoagulante, basados en la evidencia médica actual.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus, Google Académico y Scielo sobre estudios que evaluaran la indicación de la terapia anticoagulante en pacientes con diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa, principalmente, estudios aleatorizados controlados y metaanálisis.

Discusión y Resultados: Fueron encontrados estudios aleatorizados controlados donde se evidenciaban menores tasas de sangrado y recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa a favor de los anticoagulantes directos, excluyendo algunas situaciones especiales como cáncer y enfermedad renal crónica avanzada.

Conclusión: La terapia anticoagulante es el pilar del tratamiento en la enfermedad tromboembólica, disminuyendo la morbilidad y mortalidad de esta entidad, aunque aumenta el riesgo de sangrado. Anteriormente, los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K eran la única opción terapéutica, pero con altas tasas de sangrado, afortunadamente desde hace algunos años contamos con los anticoagulantes directos con mejores perfiles de seguridad y menor tasa de sangrado.

Palabras Clave: Terapia anticoagulante; enfermedad tromboembólica venosa; riesgo de sangrado; recurrencia; perfil de seguridad.

Anticoagulant therapy in venous thromboembolic disease

Venous thromboembolic disease includes deep venous thrombosis and pulmonary embolism, which are common diseases with high morbidity and mortality. The treatment is based mainly on anticoagulant therapy, with different options depending on clinic context and patient stability (oral vs parenteral therapy).

Objective: To review evidence based medical information regarding the use of anticoagulant therapy in venous thromboembolism.

Methods: We performed a systematic review of PubMed, Scopus, Google scholar and Scielo databases, of randomized controlled studies and me-

ta-analysis evaluating anticoagulant therapy in patients with thromboembolic venous disease.

Results: Except for thromboembolic disease in patients with cancer or chronic kidney disease anticoagulation with direct (new) oral agents led to less bleeding episodes and lower relapse rate.

Conclusion: anticoagulant therapy is the basis of treatment for thromboembolic disease, decreasing morbidity and mortality. New oral anticoagulants' are associated to better clinical results, notwithstanding a slight increase in bleeding episodes.

Key words: anticoagulant therapy; venous thromboembolic disease; bleeding risk, safety profile; relapse.

Introducción:

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) está comprendida por la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), patologías que pueden llegar a ser muy comunes, con elevada morbilidad y en el caso del TEP llegar a ser mortal¹.

La incidencia anual global estimada es del 0,1% al 0,27%, afectando hasta el 5% de la población durante su vida². Se considera que aproximadamente el 20% de los pacientes con TEP mueren antes o en el primer día después del diagnóstico; los que sobreviven más de un día tienen un riesgo de mortalidad de un 11% hasta los primeros tres meses, incluso con tratamiento óptimo³.

La morbilidad aguda por TVP incluye dolor, edema del miembro afectado, limitación de la deambulación y en casos severos compromiso arterial (flegmasía cerúlea dolens); en el TEP incluye dolor torácico, disnea e hipoxia, hipotensión y en casos graves shock (compromiso del ventrículo derecho y por desplazamiento del tabique interventricular con compromiso de la función del ventrículo izquierdo). A largo plazo las complicaciones de la TVP incluyen el síndrome posflebítico hasta 40% y en el TEP la hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica en 1% a 4% de los casos.^{4,5}

La guía CHEST 2012 define TVP distal a aquella en la cual se encuentra compromiso de vena peronea, tibial posterior o venas tibiales posteriores, sin compromiso de vena poplítea o venas más proximales⁶. En el estudio AMPLIFY, publicado en 2013, se define TVP proximal cuando existe compromiso de al menos la vena poplítea o venas más proximales⁷; mientras en el estudio HOKUSAI-VTE (que comparó Edoxaban versus Warfarina) se definió como compromiso de la vena poplítea, femoral o venas ilíacas⁸.

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura sobre estudios que evaluaran la seguridad y eficacia de anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad tromboembólica. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Scopus, Google Académico y Scielo. Se restringió la búsqueda a los últimos 10 años. Los idiomas de búsqueda fueron inglés y español. Los estudios se identificaron en todos los motores de búsqueda con la siguiente estrategia: (Venous Thromboembolic Disease) OR (Thromboembolic Pulmonary) AND (Antithrombotic Therapy) AND (bleeding risk) AND (bleeding risk scores). Se excluyeron registros duplicados y examinaron títulos y abstracts de todos los

estudios potencialmente relevantes para esta revisión. Se llevó a cabo el análisis de los textos completos y, aquellos estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron incluidos en esta revisión.

Terapia anticoagulante

La piedra angular del tratamiento ETV es la anticoagulación y esta tiene diferentes opciones a considerar dependiendo del ámbito clínico; adicional al manejo anticoagulante, si hay inestabilidad clínica se deben considerar otras opciones como la fibrinólisis o el uso de dispositivos intervencionistas que destruyen el trombo con o sin fibrinolítico local. En el caso de recurrencia del TEP en manejo con anticoagulación a dosis plena, así como en caso de contraindicación para ésta (sangrado incontrolable activo, riesgo de sangrado que amenaza la vida o cirugía de urgencia que requiere detener anticoagulación), tiene indicación el filtro de vena cava inferior, que idealmente debe ser retirado una vez desaparezca la contraindicación para anticoagulación⁹. En pacientes con TVP y cáncer ha mostrado disminución de la recurrencia al utilizar los filtros asociado a terapia anticoagulante, pero sin impactar en la mortalidad¹⁰.

La terapia anticoagulante marcó un hito en el manejo de la ETV impactando enormemente en la mortalidad que antes era de 30% sin tratamiento. En la actualidad la recurrencia temprana aguda (en los primeros 3 meses) o muerte por sus complicaciones como el TEP son en general bastante bajos, del orden del 3 % o menos¹¹. El impacto se ha visto principalmente en la mejoría de los síntomas y recurrencia de la ETV, pero con considerables efectos adversos como el riesgo incrementado de sangrado mayor¹². Por estas razones se busca el agente anticoagulante que tenga la mejor eficacia, un perfil de seguridad adecuado y los menores costos.

Las indicaciones generales del tratamiento anticoagulante se indican en el Diagrama 1.

El tratamiento estándar está basado inicialmente en la administración de heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) por 5 a 7 días, seguido de un tratamiento prolongado con antagonistas de la vitamina K (VKA). La Warfarina ha sido utilizada tradicionalmente como anticoagulante oral para el tratamiento y profilaxis de ETV; sin embargo, tiene limitaciones tales como interacciones con alimentos y otros medicamentos, lento inicio de acción, riesgo de hemorragia, alopecia, necrosis de piel y necesidad de monitoreo riguroso con INR dentro del rango terapéutico. Esas

Diagrama 1. Indicaciones de anticoagulación

Diagrama 2. Fases del tratamiento anticoagulante

limitaciones han conducido investigaciones de nuevos anticoagulantes orales que ofrecen pocos efectos secundarios, menores interacciones medicamentosas, tiempo de vida media corta, inicio de acción más rápido, mayor facilidad de administración y no requieren monitoreo,

con mejor perfil de seguridad y eficacia que el tratamiento convencional¹¹.

Actualmente, tenemos disponibles los siguientes anticoagulantes: antagonistas de la vitamina K, heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular,

antagonistas del factor Xa e inhibidores del factor IIa (trombina).

Evaluando el riesgo y el beneficio de la terapia anticoagulante bajo una perspectiva de 3 fases y por la etiología nos permite equilibrar esta balanza. El tratamiento de 3 fases consta de: la fase aguda (primeros 0-10 días), la fase a largo plazo (desde el final del tratamiento agudo hasta 3-6 meses) y la fase extendida (más allá de 3 meses) (Diagrama 2). En cuanto a la etiología la ETV se clasifica como: provocada (por factores de riesgo transitorios), no provocada o asociada con malignidad¹².

Hay clara evidencia que en las 2 primeras fases, con etiología provocada o no provocada se requiere terapia anticoagulante; en la fase 3 el requerimiento de la

terapia anticoagulante es determinado por la etiología, considerando no requerir más terapia si es provocada y continuarla si no es provocada. La ETV secundaria a malignidad tiene indicaciones especiales en cada fase.

Fase aguda (Primeros 5-10 días)

El diagnóstico de la ETV requiere por parte del médico una alta sospecha clínica. La necesidad de un diagnóstico temprano de la ETV es impactar en la mortalidad, por esta razón se han creado múltiples scores en cada una de estas entidades para ayudar a precisar el diagnóstico. El score de Wells, publicado en Lancet en 1997, valora la probabilidad clínica de descartar TVP; el score de Wells modificado, el Ginebra publicado en el 2001, y

Tabla 1. Factores que pueden influir en la elección de la terapia anticoagulante inicial y a largo plazo

Factor	Anticoagulante preferido	Observaciones de calidad
Cáncer	HBPM	Principalmente en diagnóstico reciente, ETV extensa, cáncer metastásico muy sintomático
Terapia oral una vez al día	Ribaroxaban, Edoxaban, VKA	
Enfermedad hepática y coagulopatía	HBPM	DOACs contraindicados si el INR se eleva debido a hepatopatía, con los VKA se
		dificulta el control y el INR puede no reflejar el efecto antitrombótico.
Enfermedad renal y CrCL < 30 ml/min	VKA	DOACs y HBPM contraindicados en insuficiencia renal grave. La dosificación de DOACs con niveles de insuficiencia renal difiere de acuerdo con el DOAC y sus consideraciones.
Enfermedad coronaria	VKA, Ribaroxaban, Apixaban, Edoxaban	Los eventos cardiovasculares parecen ocurrir más frecuentemente con Dabigatran que con VKA. Esto no se ha visto con otros DOACs que han demostrado su eficacia en enfermedad coronaria. El tratamiento antiplaquetario se debe evitar si es posible en pacientes tratados con anticoagulantes debido al riesgo de sangrado.
Valvulopatías (prótesis mecánicas)	VKA	En el estudio RE-ALING Dabigatran mostró peor protección que VKA. No se recomienda en estenosis mitral mod-severa y prótesis mecánicas)
Dispepsia o historia de sangrado gastrointestinal	VKA, Apixaban	Dabigatran aumenta la dispepsia. Dabigatran, Apixaban y Ribaroxaban pueden estar asociados con más sangrado GI que los VKA.
Embarazo	HBPM	Posibilidad que otros agentes atraviesen la placenta
DOACs: anticoagulantes orales directos, VKA: antagonistas de la vitamina K, HBPM: heparina de bajo peso molecular.		

el Ginebra modificado publicado en el 2008, valoran la probabilidad clínica de que el paciente curse con TEP. Posterior al diagnóstico se puede valorar el riesgo de mortalidad de estos pacientes a 30 días con el índice de severidad de la embolia pulmonar (PESI) clasificando al paciente en 5 clases, donde la clase IV y V tienen 24% de riesgo de muerte a 30 días¹².

Los objetivos terapéuticos de la fase inicial de la ETV son prevenir su extensión, la aparición o recurrencia del TEP, aliviar los síntomas agudos y, en el TEP, evitar el colapso hemodinámico y la muerte del paciente¹³. Tenemos múltiples opciones terapéuticas para el manejo de la fase aguda, tratamientos intravenosos (IV), subcutáneos (SC) y orales pero, como se mencionó, debemos otorgar las mejores opciones para el paciente según la mejor evidencia disponible.

Un metanálisis realizado en 2010 comparó HBPM contra dosis ajustadas de HNF para el tratamiento inicial evidenciando ventajas estadísticamente significativas de las HBPM en prevención de ETV recurrente, sangrado mayor o muerte¹³.

Los antagonistas de la Vitamina K han sido por muchos años el tratamiento convencional de ETV. Sin embargo, presentan desventajas como son la necesidad de monitoreo continuo, tratamiento previo con anticoagulantes parenterales, múltiples interacciones medicamentosas y dietarias¹⁴.

En los últimos años han sido aprobados cuatro anticoagulantes orales directos (Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán) para el tratamiento agudo y a largo plazo de la enfermedad tromboembólica. Estos fueron comparados con la terapia convencional mostrando ser igualmente efectivos y con mejor perfil de seguridad (menor tasa de sangrado). Por ello, las recomendaciones actuales de las guías del American College of Chest Physicians (ACCP) están a favor de los anticoagulantes orales directos en pacientes sin malignidad¹⁵. En la actualidad, los estudios SELECT-D (comparó Rivaroxabán vs Dalteparina) y HOKUSAI VTE Cáncer (que confrontó Edoxabán vs Dalteparina) dan nuevas opciones de terapia anticoagulante en pacientes con cáncer, ya que ambos estudios mostraron bajas tasas de recurrencia de ETV en pacientes con neoplasia, pero con mayor riesgo de sangrado^{16,17}.

Los anticoagulantes directos están contraindicados cuando el CrCL (clearance creatinina) es menor a 30 ml/min, exceptuando Apixabán el cual ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) si CrCL es de 15-30 mL/min. El principal efecto adverso de estos

anticoagulantes directos es el sangrado, pero han demostrado ser más seguros, particularmente en términos de hemorragia mayor en comparación con el régimen estándar de HBPM-VKA para el tratamiento del ETV. El riesgo de sangrado y, en particular, el sangrado intracranial de los anticoagulantes orales directos es menor comparado con VKA. De los 4 anticoagulantes orales, solo el Dabigatrán tiene un agente que revierte la anticoagulación (Idarucizumab) en caso de hemorragia que amenace la vida o cirugía emergente.¹⁸ Para los demás anticoagulantes orales los antidotos están en espera de ser aprobados por la FDA.

La heparina no fraccionada (HNF) es el medicamento de elección en los pacientes con insuficiencia renal dada la excreción renal de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux y anticoagulantes orales directos¹².

En la Tabla 1 se presentan algunos factores que pueden influir en la elección de la terapia anticoagulante.

El estudio RE-COVER fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, publicado en el año 2009, incluyó 2539 pacientes con TVP, comparando Dabigatrán oral a dosis de 150 mg dos veces al día contra Warfarina con dosis ajustada para lograr INR de 2.0 a 3.0; el desenlace primario de eficacia, desenlace final de ETV o muerte relacionada, no mostró diferencias estadísticamente significativas durante el periodo de estudio con un Hazard Ratio (HR) 1,10 (IC 95% 0,65-1,84) y en el desenlace primario de seguridad no se encontró diferencia estadísticamente significativa en tasa de sangrado mayor con un HR 0,82 (IC 0,45-1,48). El dabigatrán fue el primer anticoagulante directo en ser aprobado; sin embargo, los pacientes experimentaban tasas de sangrado importantes, los cuales requerían manejo médico agresivo a través de diálisis o complejo concentrado de protrombina¹⁹.

En el estudio EINSTEIN PE, ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta y no inferioridad, se incluyeron 4832 pacientes comparando Rivaroxabán 15 mg dos veces al día por 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día contra terapia estándar con Enoxaparina seguido de VKA por 3, 6 o 12 meses; los desenlaces principales fueron eficacia para prevención de recurrencia donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con un HR 1,12 (IC 95% 0,75-1,68). Sin embargo, en el desenlace de seguridad se presentaron menos episodios de sangrado mayor con una diferencia estadísticamente significativas (HR 0,49, IC 95% 0,31-0,79)²⁰.

Cuando se plantea el inicio de anticoagulantes orales directos se debe tener en cuenta que el Dabigatrán y el Edoxabán requieren terapia parenteral previa 10 días antes, no así con Rivaroxabán y Apixabán.

Fase a largo plazo (3 meses)

La decisión de continuar el tratamiento anticoagulante por este tiempo se basa en el impacto de la recurrencia de los eventos embólicos sin la terapia, por lo que la guía de la ACCP 2016 recomienda terapia anticoagulante a largo plazo en todos los casos de TVP proximal, TVP distal sintomáticos o con alto riesgo de extensión, así como en TEP. Se propone que en la TVP distal asintomática o con bajo riesgo de extensión se realice seguimiento imagenológico seriado por 2 semanas, reevaluando la necesidad de anticoagulación¹⁵.

La elección del anticoagulante para el tratamiento a largo plazo depende de varios factores incluyendo el antecedente de cáncer o enfermedad renal crónica, pero en general se recomienda el uso de los anticoagulantes orales directos sobre antagonistas de la vitamina K y heparinas de bajo peso molecular con evidencia de moderada a alta calidad que soporta dicha recomendación²¹. Con los anticoagulantes orales se ha conseguido un mejor perfil de seguridad y mejorar la adherencia a la terapia.

Fase de tratamiento extendido (indefinido):

El tratamiento extendido, según las guías actuales, es sugerido en casos de ETV no provocado, ETV recurrente y el asociado a neoplasia¹⁵. La necesidad del tratamiento indefinido surge dado la incidencia acumulada de la recurrencia del ETV es del 18% a los 2 años de seguimiento, 25% a los 5 años y 30% a los 8 años, lo cual sugiere que el tromboembolismo venoso se comporta como una enfermedad crónica²².

Se sugiere anticoagulación extendida en pacientes con primer episodio de ETV que es proximal no provocado de la pierna o si presenta TEP y tienen un bajo o moderado riesgo de sangrado. Si el paciente presenta alto riesgo de sangrado se recomienda anticoagulación por 3 meses en lugar de la terapia extendida¹⁵.

El estudio AMPLIFY EXT, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, publicado en el 2013, incluyó 2486 pacientes, comparando dos dosis diferentes de Apixabán (2.5mg y 5 mg dos veces al día) contra placebo en pacientes con tromboembolismo venoso para terapia extendida. Cuando se comparó Apixabán 2.5 mg contra placebo en el desenlace primario- recurrencia o muerte de cualquier causa- se demostró que este es factor

protector con un RR 0.33 (IC 95% 0.22-0.48) En forma similar, comparando Apixabán 5 mg contra placebo con un RR 0.36 (IC 95% 0.25-0.53), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre dosis de 2.5 mg y 5 mg²³.

El estudio RESONATE, ensayo clínico aleatorizado doble ciego de no inferioridad, incluyó 4219 pacientes distribuidos en 2 fases, una activa que comparó Dabigatrán 150 mg contra Warfarina ajustada a INR y otra fase Dabigatrán contra placebo, sobre el desenlace primario, recurrencia o tromboembolismo venoso fatal. En la fase activa no se encontraron diferencias estadísticamente significativas HR 1.44 (IC 95% 0.78-2.64). En la segunda fase contra placebo se encontró menor tasa de recurrencia o ETV fatal en el grupo de Dabigatrán HR 0.08 (0.02-0.25). Esto lleva a concluir que Dabigatrán no fue inferior a tratamiento estándar con Warfarina para el manejo extendido de ETV²⁴.

La decisión de extender la terapia puede estar orientada por el dímero D y según el género del paciente. El género masculino tiene mayor riesgo de recurrencia (1.75 veces más) de enfermedad tromboembólica que el género femenino, y si el dímero D continua positivo posterior al tratamiento anticoagulante el riesgo se incrementa al doble, siendo ambos factores aditivos²⁵. Existe la condición clínica de TEP subsegmentario, la cual genera incertidumbre en la decisión de tratar con agentes anticoagulantes vs observación clínica, por dos razones importantes: la primera, porque las anomalías son muy pequeñas y se pueden interpretar más como falsos positivos que como TEP segmentario o de arterias proximales y la segunda, porque un TEP subsegmentario verdadero proviene de TVP distales y pequeñas, donde el riesgo de progresión o recurrencia sin anticoagulación es muy bajo comparado con los que tiene el TEP segmentario o masivo. Por ello las guías ACCP de 2016 recomiendan realizar un diagnóstico correcto a través de Angiotomografía pulmonar y/o ecografía doppler de miembros inferiores y en caso de ser positivos para trombosis, iniciar tratamiento anticoagulante¹⁵.

El tratamiento en el ETV se puede aproximar de tres maneras diferentes, descritas a continuación²⁶:

- Monoterapia: Rivaroxabán o Apixabán pueden ser iniciadas una vez se realice el diagnóstico o con alta sospecha diagnóstica. Se sugiere Rivaroxabán 15 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas, seguido de 20 mg al día; Apixabán 10 mg dos veces al día durante 7

Tabla 2. Ensayos clínicos que comparan los Nuevos anticoagulantes con la terapia estándar en tromboembolismo venoso agudo

Ensayos clínicos que comparan los Nuevos anticoagulantes con la terapia estándar en tromboembolismo venoso agudo						
	EINSTENDVP	EINSTENPE	AMPLIFY	RE-COVER	RE-COVER II	HOKUSAI VTE
Diseño	Abierto aleatorizado	Abierto aleatorizado	Doble ciego aleatorizado	Doble ciego aleatorizado	Doble ciego aleatorizado	Doble ciego aleatorizado
Régimen	Rivaroxaban 15 mg BID x 3 sem, luego 20 mg día	Rivaroxaban 15 mg BID x 3 sem, luego 20 mg día	Apixaban 10 mg BID x 7, luego 5 mg BID	Terapia estándar por 9 días, luego Dabigatran 150 mg BID	Terapia estándar por 9 días, luego Dabigatran 150 mg BID	Terapia estándar por 7 días, luego Edoxaban 60 mg día*
Edad promedio	55-58 años	58 años	57 años	54-55 años	55 años	56 años
Solo TEP	---	Todos los pacientes	25%	21%	23%	30%
TVP + TEP	Todos los pacientes (no TEP)	25%	8-9%	10%	8-9%	10%
TVP no provocado	61-63%	64-65%	90%	Indefinido	Indefinido	65-66%
TVP previo	19%	19-20%	15-17%	20-26%	16-19%	18-19%
Malignidad	5-7%	5%	3%	5%	4%	9%
Trombofilia	6-7%	5-6%	2-3%	Indefinido	Indefinido	Indefinido
Resultado eficacia	Rivaroxaban 2.1%, estándar 3.0%	Rivaroxaban 2.1%, estándar 1.8%	Apixaban 2.3%, estándar 2.7%	Dabigatran 2.4%, estándar 2.1%	Dabigatran 2.3%, estándar 2.2%	Edoxaban 3.2%, estándar 3.5%
Sangrado mayor	Rivaroxaban 0.8%, estándar 1.2%	Rivaroxaban 1.1%, estándar 2.2%	Apixaban 0.6%, estándar 1.8%	Dabigatran 1.6%, estándar 1.9%	Dabigatran 1.2%, estándar 1.7%	Edoxaban 1.4%, estándar 1.6%
Sangrado clínicamente relevante	Rivaroxaban 8.1%, estándar 8.1%	Rivaroxaban 10.3%, estándar 11.4%	Apixaban 4.3%, estándar 9.7%	Dabigatran 5.6%, estándar 8.8%	Dabigatran 5.0%, estándar 7.9%	Edoxaban 8.5%, estándar 10.3%

días, seguidos de 5 mg dos veces día)^{7, 27}

• Terapia puente o terapia convencional: Los VKA deben iniciarse al mismo tiempo del diagnóstico de ETV, junto con la anticoagulación parenteral (HNF, HBPM, o Fondaparinux). Se sugiere dosis inicial de heparina IV para ETV basada en peso es de 80 unidades/kg en

bolo, seguido de infusión de 18 unidades/kg/h o administrar bolo inicial de 5000 unidades, seguido por una infusión de al menos 32000 unidades/día, ajustando con nomograma basado en TPT. Si la heparina se administra vía subcutánea tenemos dos alternativas: un bolo inicial de 5000 unidades IV, seguido por 250 unidades/kg dos

veces al día o una dosis inicial subcutánea de 333 unidades/kg, seguido por 250 unidades/kg dos veces al día. La infusión IV de HNF ha mostrado menor tasa de recurrencia en comparación con la administración subcutánea. La tasa de recurrencia de tromboembolismo es significativamente menor con el régimen ajustado por peso²⁸. A saber: Enoxaparina 1mg/Kg cada 12 horas o Fondaparinux a dosis de 7.5 mg para pacientes con peso corporal de 50-100kg, la dosis se disminuye a 5 mg para pacientes con peso menor de 50kg y se incrementa a 10 mg si el peso es mayor 100kg. Uno de los inconvenientes con enoxaparina y fondaparinux es la dificultad en realizar medición de actividad anti-Xa²⁸.

- La dosis de Warfarina debe ser titulada y debe administrarse por lo menos por un mínimo de 5 días acompañada de anticoagulación parenteral hasta lograr INR entre 2.0 y 3.0²⁹.

- Terapia Switch: la terapia parenteral debe administrarse durante 6 días, posterior a lo cual se puede cambiar por anticoagulantes orales directos como Dabigatrán (150 mg

dos veces al día) o Edoxabán (60 mg dosis única diaria).

Finalmente, la Tabla 2 resumen características y resultados del uso de los anticoagulantes orales directos (llamados también nuevos anticoagulantes orales), en distintos ensayos clínicos.

Conclusión

Los anticoagulantes son el pilar del tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Anteriormente, la terapia parenteral constituía la única opción terapéutica y, posteriormente, los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K se establecieron como la terapia convencional. Sin embargo, dificultades como la necesidad de monitoreo frecuente, la farmacocinética y las múltiples interacciones llevaron a la búsqueda de opciones terapéuticas más seguras y de similar eficacia, siendo aprobados en los últimos años los anticoagulantes directos, que han demostrado mejor perfil de seguridad y eficacia equiparable a VKA. Si bien hoy constituyen la primera opción de tratamiento, debe tenerse presente sus limitaciones antes de prescribirlos.

Referencias

1. MARTINEZ C, COHEN AT, BAMBER L, RIETBROCK S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost.* 2014;112: 255–63.
2. PENG V, LENSING AW, PRINS MH, MARCHIORI A, DAVIDSON BL, TIOZZO F, et al; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-2264.
3. SPYROPOULOS AC, TURPIE A. Venous thromboembolism management: where do novel anticoagulants fit?. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29:783–90.
4. DONZÉ J, LE GAL G, FINE MJ, ROY PM, SANCHEZ O, VERSCHUREN F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008; 100:943–8.
5. JIMÉNEZ D, AUJESKY D, MOORES L, GÓMEZ V, LOBO JL, URESANDI F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010; 170:1383–9.
6. KEARON C, AKI EA, COMEROTA A, PRANDONI P, BOUNAMEAUX H, GOLDBERGER SZ, et al. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College

- of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST. 2012; 141(2 Suppl):e419S-e496S.
7. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A, CURTO M, GALLUS AS, JOHNSON M, AMPLIFY INVESTIGATORS, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369:799–808.
8. BULLER HR, DECOUSUS H, GROSSO MA, MERCURI M, MIDDELDORP S. The HokusaiVTE Investigators, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369:1406–15.
9. ZONDAG W, KOOIMAN J, KLOK FA, DEKKERS OM, HUISMAN MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. Eur Respir J. 2013; 42:134–44.
10. DUFFETT L, CARRIER M. Inferior vena cava filters. J Thromb Haemost. 2017;15:3–12.
11. BRANDÃO GM, CÂNDIDO RC, ROLLO HA, SOBREIRA ML, JUNQUEIRA DR. Direct oral anticoagulants for treatment of deep vein thrombosis: overview of systematic reviews. J Vasc Bras. 2018;17(4):310-317.
12. GALANIS T, MERLI G. Contemporary Treatment of Venous Thromboembolic Disease. Cardiology Clinics. 2015; 33(1): 49-57.
13. ERKENS PM, PRINS MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev 2010;(9):37-46.
14. PIRAN S, SCHULMAN S. Management of venous thromboembolism: an update. Thrombosis Journal. 2016;14(S1):107-15.
15. KEARON C, AKI EA, ORNELAS J, BLAIVAS A, JIMENEZ D, BOUNAMEAUX H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. 2016 Feb;149(2): 315-52.
16. RASKOB GE, VAN ES N, VERHAMME P, CARRIER M, DINISIO M, GARCIA D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism, N Engl J Med. 2108; 378: 615–624.
17. YOUNG AM, MARSHALL A, THIRLWALL J, CHAPMAN O, LOKARE A, HILL C, et al. D. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018; 36: 2017–2023.
18. POLLACK CV JR, REILLY PA, EIKELBOOM J, GLUN S, VERHAMME P, BERNSTEIN RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med 2015; 373:511–520.
19. ALMEGREN M. Reversal of direct oral anticoagulants. Vasc Health Risk Manag. 2017;13:287.
20. HARRY B, MARTIN P, ANTHONIE L, HERVÉ D, BARRY J, ERICH M, EINSTEIN-PE investigators, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2012; 366(14): 1287–1297.
21. CASTELLUCCI LA, CAMERON C, LE GAL G, RODGER MA, COYLE D, WELLS PS, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014;312(11):1122-1135.
22. PRANDONI P, LENSING AW, COGO A, CUPPINI S, VILLALTA S, CARTA S, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996; 125:1–7.
23. AGNELLI G, BULLER HR, COHEN A, CURTO M, GALLUS AS, JOHNSON M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 368:699–708.
24. SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK, SCHELLONG S, ERIKSSON H, BAANSTRA D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 368:709–18.
25. PALARETI G, COSMI B, LEGNANI C, ANTONUCCI E, DE MICHELI V, GHIRARDUZZI A, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. Blood. 2014;124(2):196-203.
26. AL-BADRI A, SPYROPOULOS A. Treatment and Long-Term Management of Venous Thromboembolism. Clinics in Laboratory Medicine. 2015; 34(3):519-536.
27. BAUERSACHS R, BERKOWITZ SD, BRENNER B, BULLER HR, DECOUSUS H, EISTEIN investigators, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499–510.
28. GARCIA DA, BAGLIN TP, WEITZ JJ, SAMAMA MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e24S-43S.
29. BARTHOLOMEW J. Update on the management of venous thromboembolism. Cleve Clin J Med. 2017; 84(12 suppl 3):39-46.