



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Novedades en la enfermedad tromboembólica venosa

J.I. Arcelus^a, F. García-Bragado^b, D. Jiménez^c, F.S. Lozano Sánchez^d,
R. Lecumberri^e y P. Román Sánchez^{f,*}, en nombre del Grupo de Trabajo de Enfermedad Tromboembólica de la Sociedad Española de Medicina Interna

^a Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Cátedra de Cirugía Vascular, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^e Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Requena, Requena, Valencia, España

Recibido el 17 de enero de 2012; aceptado el 22 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 21 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Enfermedad tromboembólica venosa;
Actualización clínica;
Profilaxis;
Cirugía ortopédica;
Nuevos anticoagulantes;
Pacientes médicos;
Trombosis venosa superficial

KEYWORDS

Venous thromboembolism;
Clinic updating;
Prevention;
Orthopedic procedures;
News anticoagulants;

Resumen Este artículo recoge las últimas novedades que se han producido en diferentes aspectos de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV): a) profilaxis de la ETEV en cirugía ortopédica mayor; b) profilaxis de la ETEV en pacientes médicos; c) avances terapéuticos en la embolia pulmonar; d) en la trombosis venosa superficial; y e) perspectivas de futuro en la ETEV. Se resumen las 5 ponencias desarrolladas en la II Jornada de Novedades en Tratamiento Anticoagulante (Madrid, 18 noviembre de 2011), organizada por la Fundación para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España y auspiciada por la Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, y Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

News on venous thromboembolic disease

Abstract This paper brings together the latest developments that have occurred in different aspects of venous thromboembolism (VTE): VTE prophylaxis in high-risk orthopedic surgery and acutely ill hospitalized medical patients; therapeutic advances in pulmonary embolism and superficial vein thrombosis and VTE future prospects. It summarizes the reviews that five speakers made in-depth for the Second Day in New Anticoagulant Treatment, held in Madrid on November 18, 2011, organized by the Foundation for the Study of Thromboembolic Disease in Spain and endorsed by the Spanish Society of Internal Medicine, Spanish Society of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roman.pil@gva.es (P. Román Sánchez).

Medical patients;
Superficial
thrombophlebitis

Pneumology and Thoracic Surgery, Spanish Society of Cardiology, Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis and the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery.
© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica mayor

J.I. Arcelus

Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor programada (artroplastia total de cadera o de rodilla), requieren profilaxis para evitar la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) postoperatoria, que puede tener graves consecuencias a corto y largo plazo. La mayoría de las guías actuales recomiendan utilizar heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que han demostrado ser muy eficaces y seguras para evitar esta complicación¹. Sin embargo, todavía hay un porcentaje de pacientes, próximo al 10%, que sufren trombosis venosa profunda (TVP) postoperatoria tras este tipo de cirugía, a pesar de recibir HBPM a las dosis recomendadas e, incluso, prolongando de 4 a 5 semanas su administración tras la intervención².

Por otra parte, las HBPM requieren la administración de inyecciones subcutáneas diarias, algo que no resulta muy bien tolerado por los pacientes, especialmente si han de prolongarse durante 4-5 semanas. Un reciente estudio ha

demostrado que solo el 61% de más de 4.000 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor en Europa, incluyendo la fractura de cadera, recibieron profilaxis adecuada³. Además, existe cierto riesgo potencial de trombocitopenia inducida por heparina, así como de contaminación de estas heparinas fraccionadas, la mayoría de origen porcino.

En los últimos años se han desarrollado nuevas alternativas a las heparinas, tratando de soslayar algunos de estos inconvenientes, destacando entre ellas los nuevos anticoagulantes orales que inhiben directamente el factor Xa o la trombina y que se inician en las primeras horas del postoperatorio.

Nuevos anticoagulantes y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria en cirugía ortopédica mayor

Inhibidores directos de la trombina

El primer inhibidor oral directo de la trombina evaluado en varios ensayos clínicos fase III para la profilaxis de la ETE fue el ximelagatrán, retirado por problemas

Tabla 1 Características de los nuevos anticoagulantes orales utilizados en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica mayor programada

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Factor diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Biodisponibilidad	6%	80%	60%
Tiempo para concentración máxima	1,5 h	2-3 h	1-2 h
Vida media	14-17 h	7-11 h	8-14 h
Inicio	1-4 h tras cirugía (a mitad de dosis)	6-10 h tras cirugía	12-24 h tras cirugía
Dosis diaria	150 mg o 220 mg cada 24 h	10 mg cada 24 h	2,5 mg cada 12 h
Eliminación renal	80%	Aproximadamente 33% en forma activa	25%
Requiere monitorización	No	No	No
Existe antídoto específico	No	No	No
Modificación de dosis en pacientes con insuficiencia renal	• 150 mg diarios si aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min • No usar si aclaramiento inferior a 30 ml/min	• Usar con precaución si aclaramiento entre 15 y 29 ml/min • No usar si aclaramiento menor de 15 ml/min	• Usar con precaución si aclaramiento entre 15 y 29 ml/min • No usar si aclaramiento menor de 15 ml/min
Comercializado en España para profilaxis en cirugía ortopédica mayor	Sí	Sí	Sí

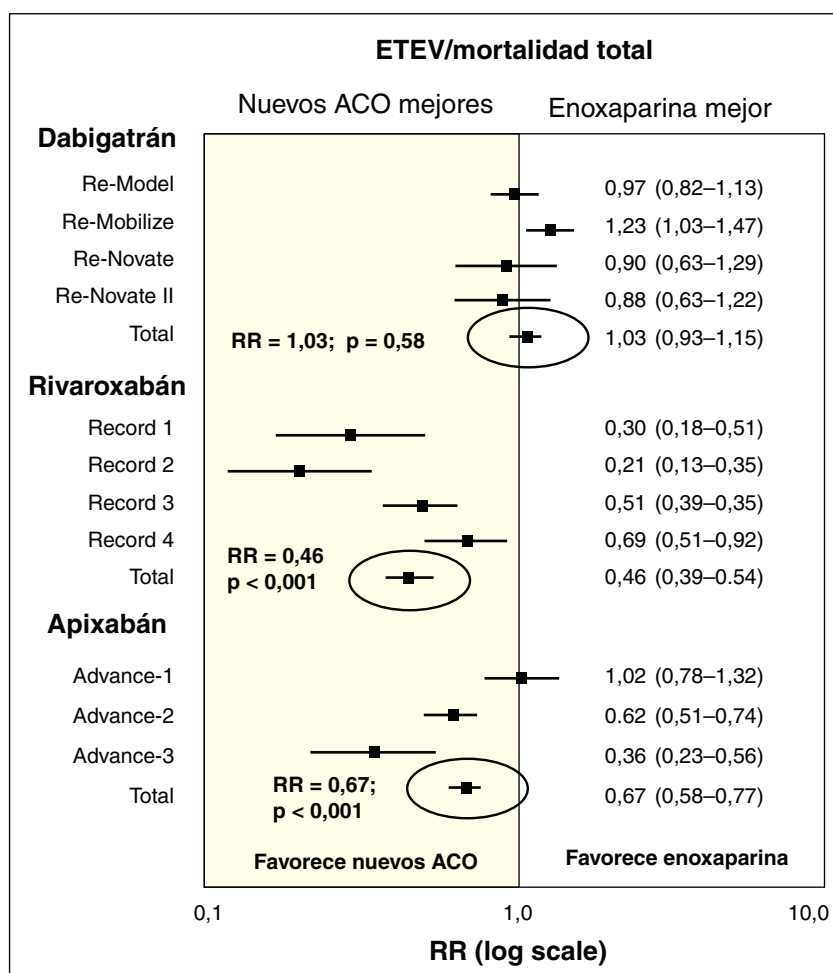


Figura 1 Eficacia de los nuevos anticoagulantes orales en cirugía ortopédica mayor programada. Fuente: adaptada de Eriksson et al.⁸.

de toxicidad hepática. Posteriormente se sintetizó el dabigatrán etexilato (Pradaxa®) cuyas características principales y pautas de administración se resumen en la [tabla 1](#) y que ha sido evaluado en un amplio programa de ensayos clínicos (REVOLUTION)^{4–7}. Es de destacar que dabigatrán se inicia entre una y 4 h tras la cirugía, a mitad de la dosis (75 mg o 110 mg) inicialmente y continuando a dosis plenas (150 mg o 220 mg) una vez al día. En los pacientes con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min debe utilizarse la dosis menor.

Hasta la fecha se han publicado 4 estudios de fase III en los que se comparó dabigatrán con enoxaparina en la artroplastia total de cadera y de rodilla, utilizando esta última según el protocolo europeo (40 mg administradas de 10 a 12 h antes de la intervención, con la siguiente dosis a las 12 h después de la intervención, y posteriormente cada 24 h) o el norteamericano (se inicia enoxaparina a dosis de 30 mg cada 12 h, empezando pasadas 12–24 h de la intervención). La variable principal de eficacia en estos estudios incluyó la ETEV total (TVP asintomática o sintomática y embolismo pulmonar [EP]) y la mortalidad por cualquier causa. La variable secundaria de eficacia incluyó la ETEV mayor (TVP proximal y EP) y mortalidad relacionada con la ETEV. La variable principal de seguridad fue la hemorragia

mayor (asociada a caída de al menos 2 g/dl de hemoglobina, que requiera al menos la transfusión de 2 unidades de concentrado de hematíes, que resulta mortal, se localice en retroperitoneo, intracraneal, ocular o en canal medular, o que requiera interrumpir el uso de dabigatrán o reintervenir al paciente). Los pacientes que recibieron dabigatrán presentaron una incidencia similar de ETEV ([fig. 1](#)) y complicaciones hemorrágicas ([fig. 2](#)), que los que recibieron enoxaparina⁸.

Inhibidores directos del factor Xa

Dos inhibidores orales directos del factor Xa, rivaroxabán y apixabán, han sido evaluados en ensayos de fase III en cirugía ortopédica mayor programada (artroplastia total de cadera o de rodilla) en los que el comparador fue la enoxaparina utilizada según las pautas europeas y norteamericanas descritas en la sección anterior ([tabla 1](#)).

El programa RECORD incluyó 4 ensayos clínicos con rivaroxabán (Xarelto®)^{9–12}. En estos estudios las variables de eficacia fueron las mismas descritas en la sección anterior para dabigatrán. Las variables de seguridad también fueron las mismas, si bien no se incluyeron las hemorragias

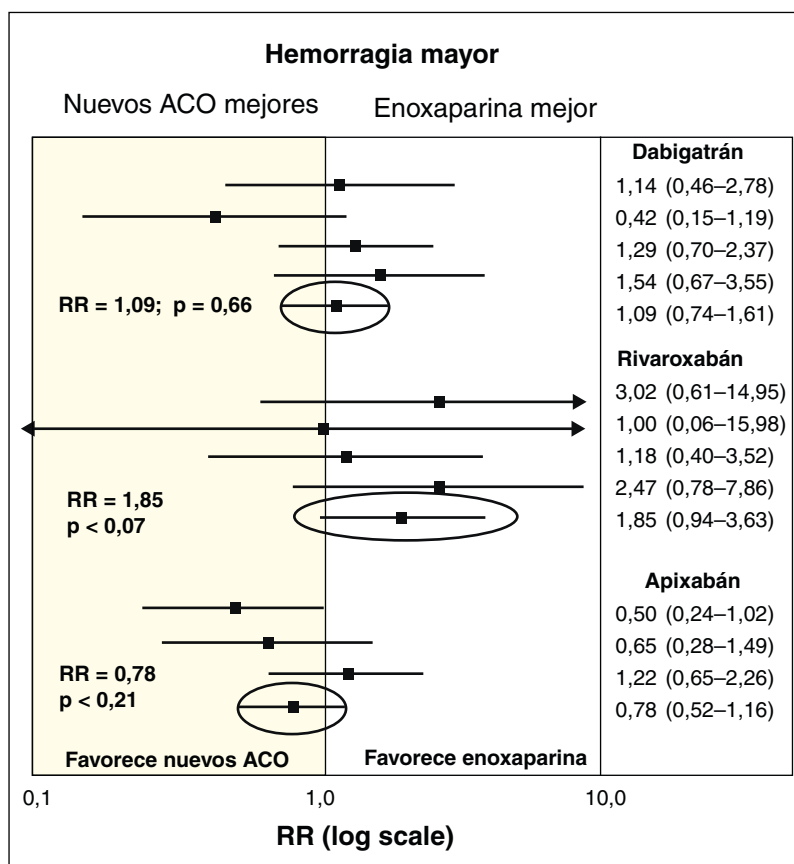


Figura 2 Seguridad de los nuevos anticoagulantes orales en cirugía ortopédica mayor programada. Fuente: adaptada de Eriksson et al.⁸

ocurridas en la zona operatoria. A diferencia de dabigatrán, con rivaroxabán se redujo significativamente la variable principal de eficacia en los 4 estudios. Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron rivaroxabán, aunque sin alcanzar significación estadística (fig. 2). Es de destacar que el estudio RECORD 2 comparó rivaroxabán (34 días) con enoxaparina (12 días) tras la artroplastia total de cadera, por lo que los resultados de eficacia deben ser interpretados teniendo en cuenta la diferencia en la duración del tratamiento¹⁰.

El programa ADVANCE incluyó 3 ensayos clínicos fase III en los que se comparó apixabán con enoxaparina tras artroplastia total de cadera o de rodilla^{13–15}. A diferencia de los fármacos antes comentados, apixabán se inició más tarde (12–24 h tras finalizar la intervención) (tabla 1). Además, en lugar de una dosis única diaria, se ha optado por la pauta de 2,5 mg cada 12 h, que si bien puede ser inconveniente para los pacientes, reduce las diferencias entre los niveles plasmáticos pico y valle. Las variables de eficacia fueron las ya descritas para dabigatrán y rivaroxabán, mientras que las de seguridad fueron también similares, pero a diferencia de los estudios con rivaroxabán, incluyeron las hemorragias en la zona operada. Como se observa en la figura 1, apixabán es globalmente más eficaz que enoxaparina y, al menos, tan seguro (fig. 2).

Otro inhibidor directo del factor Xa es edoxabán, que alcanza picos plasmáticos máximos en 1–2 h tras su

administración oral, con una eliminación renal del 35% y que ha demostrado ser eficaz en cirugía ortopédica. Ha sido aprobado recientemente en Japón, pero todavía no en la Unión Europea.

Ventajas e inconvenientes de los nuevos anticoagulantes para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria

Las principales ventajas de los nuevos anticoagulantes consisten en su probada eficacia y seguridad en numerosos ensayos clínicos, similar o mejor a la de las HBPM. La posibilidad de su administración oral a dosis fijas, una vez al día —excepto apixabán que se administra cada 12 h— empezando en el postoperatorio, sin necesidad de monitorización y sin interferir apenas con los alimentos o con otros tratamientos, facilitaría mucho su administración durante varias semanas tras el alta hospitalaria^{16,17}. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no existe un antídoto específico para revertir su efecto anticoagulante, si bien los complejos de factores activados podrían neutralizar a los inhibidores del factor Xa. Tampoco se ha estandarizado un método para poder monitorizar el efecto anticoagulante de estos fármacos. Por otra parte, la administración precoz tras la intervención de un fármaco oral podría verse comprometida en caso

de que el paciente presente náuseas o vómitos, y está por determinar la seguridad en pacientes que reciben anestesia neuroaxial. Por último, en la actual coyuntura económica, habrá que valorar el incremento del gasto derivado del uso de estos nuevos anticoagulantes. En este sentido, recientes estudios de coste-efectividad sugieren que podrían reducir el coste de la profilaxis en comparación con las HBPM¹⁸.

Bibliografía

- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008;133 Suppl 6:S381-453.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomized trials. Lancet. 2001;358:9-15.
- Bergqvist D, Arcelus JI, Felicissimo P, for the ETHOS investigators. Post-discharge compliance to venous thromboembolism prophylaxis in high-risk orthopedic surgery: Results from the ETHOS registry. Thromb Haemost. 2011;107:280-7.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. RE-NOVATE Study Group: dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double, blind non-inferiority trial. Lancet. 2007;370:949-56.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. RE-MODEL Study group: oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007;5:2178-85.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al. RE-MOBILIZE Writing Committee: oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. J Arthroplasty. 2009;24:1-9.
- Eriksson BI, Dahl O, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II). Thromb Haemost. 2011;105:721-9.
- Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. Annu Rev Med. 2011;62:41-57.
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358:2765-75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. Lancet. 2008;372:31-9.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358:2776-86.
- Turpie AG, Lassen MR, Davidsohn BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): a randomized trial. Lancet. 2009;373:1672-80.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Engl J Med. 2009;361:594-604.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2). A randomized double-blind trial. Lancet. 2010;375:807-15.
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. N Engl J Med. 2010;363:2487-98.
- Levy JH, Key NS, Azran MS. New oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. Anesthesiology. 2010;113:726-45.
- Huo MH. New oral anticoagulants in venous thromboembolism prophylaxis in orthopedic patients: are they really better? Thromb Haemost. 2011;106:45-57.
- Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, Forster F, Ananthapavan J, McDonald H. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. Thromb Haemost. 2010;104:760-70.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos

F. García-Bragado

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España

La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es una de las medidas más coste-eficaces de las que disponemos, de manera que es considerada la primera entre una serie de 79 medidas para la seguridad del paciente según la *Agency of Healthcare Research and Quality*¹.

Las recomendaciones de la *American College of Chest Physicians* (ACCP), en su octava edición, son las siguientes: *a)* en los pacientes médicos agudos ingresados en el hospital con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad respiratoria severa o que permanezcan inmovilizados en la cama y tengan uno o más factores de riesgo adicionales (cáncer activo, antecedentes de ETEV, sepsis, enfermedad neurológica aguda o enfermedad inflamatoria intestinal) recomendamos tromboprolaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM), dosis bajas de heparina no fraccionada o fondaparinux (grado 1A); y *b)* en aquellos pacientes médicos con factores de riesgo para la ETEV y en los que hay una contraindicación para la tromboprolaxis con anticoagulantes, recomendamos el uso óptimo de tromboprolaxis mecánica con medias elásticas de compresión gradual o compresión neumática intermitente (grado 1A)². A pesar de ello, todos los estudios observacionales, como el IMPROVE³

o el ENDORSE⁴, han constatado un escaso seguimiento de estas recomendaciones.

Bien es cierto que, aunque ambas medidas de tromboprofilaxis han mostrado reducir el riesgo de padecer ETEV, no han demostrado disminuir la mortalidad global por cualquier causa. En un reciente ensayo, más de 8.000 pacientes con afecciones médicas agudas y con los factores de riesgo señalados para padecer una ETEV, fueron aleatorizados a recibir profilaxis con enoxoparina 40 mg/día con medias de compresión o placebo y medias de compresión durante 10 ± 4 días. No se observaron diferencias entre ambas modalidades de profilaxis, ni en la reducción de muertes por cualquier causa, ni en la presencia de hemorragias mayores a los 30 días del seguimiento⁵.

La profilaxis ampliada de 10 a 35 días ha demostrado ser eficaz y segura en pacientes quirúrgicos de alto riesgo⁶⁻⁸. Sin embargo, la duración de la tromboprofilaxis en los pacientes médicos es un tema por aclarar.

En los últimos años, las características de los pacientes ingresados en los servicios médicos han evolucionado. En la actualidad son personas de mayor edad y mayor nivel de dependencia. Por otra parte, las estancias hospitalarias son, notablemente, más cortas. Ante esta tendencia ha surgido la pregunta: ¿es posible que los pacientes médicos se beneficien de la profilaxis ampliada como sucede en los pacientes quirúrgicos de alto riesgo? Para intentar contestar a esta pregunta se han desarrollado 3 ensayos clínicos controlados: los estudios EXCLAIM⁹, MAGELLAN¹⁰ y ADOPT¹¹.

El estudio EXCLAIM⁹ es un ensayo doble ciego comparado con placebo en el que pacientes médicos con riesgo de padecer ETEV, tras recibir enoxoparina 40 mg durante 10 ± 4 días, fueron aleatorizados a recibir enoxoparina a la misma dosis o placebo durante 28 ± 4 días. El parámetro principal de eficacia fue la ETEV sintomática o asintomática, mientras que el parámetro principal de seguridad fueron las hemorragias mayores durante el período de tratamiento. Tras el análisis con el 25, 50 y 75% de los pacientes reclutados, se comprobó una baja incidencia de ETEV en ambos brazos, sin diferencia entre ellos y, sin embargo, una significativa mayor incidencia de hemorragias mayores en el brazo de la enoxoparina (0,64% enoxoparina vs 0,29% placebo; $p = 0,05$). Este hecho motivó la interrupción transitoria del ensayo para modificar los criterios de inclusión, lo que dificultó la interpretación de los resultados. Los resultados finales mostraron una reducción significativa de la ETEV en el grupo que recibió enoxoparina (2,5 vs 4%; reducción del riesgo absoluto: -1,53; $p < 0,042$) a expensas de una mayor tasa de hemorragias mayores (0,8 vs 0,3%; disminución del riesgo absoluto: 0,51). Un análisis de subgrupos mostró que la mejor relación beneficio/riesgo se obtuvo en los pacientes mayores de 75 años (número necesario para tratar [NNT]: 23), en mujeres (NNT: 37) y en aquellos con inmovilización de nivel 1, es decir, confinados a reposo en cama o sillón, sin acudir al baño por sí mismos (NNT: 45).

En abril de 2011, en el Congreso del *American College of Cardiology*, se presentaron los resultados preliminares del estudio MAGELLAN¹⁰, un ensayo clínico en fase III de superioridad, aleatorizado y doble ciego con ribaroxavan frente a placebo. Se reclutaron 8.101 pacientes; un grupo recibió ribaroxavan durante 35 ± 4 días y otro grupo recibió enoxoparina durante 10 ± 4 días seguido de placebo. El parámetro principal de eficacia a los 10 y 35 días fue la ETEV

sintomática o asintomática, mientras que los parámetros principales de seguridad fueron las hemorragias mayores y no mayores, pero clínicamente relevantes. En el día 10 ribaroxavan se mostró no inferior a enoxoparina (2,7% de ETEV en ambos brazos), mientras que en el día 25 ribaroxavan fue superior a placebo (4,5 vs 3,7%; *hazard ratio*: 0,77; $p = 0,021$; reducción relativa de riesgo [RRR]: 22,9%). Con respecto a la seguridad, en el día 10 ribaroxavan mostró una mayor tasa de hemorragias clínicamente relevantes que enoxoparina (2,8 vs 1,2%; reducción absoluta 1,6%; $p < 0,0001$) y en el día 35 ribaroxavan mostró mayor tasa de hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes (4,15 vs 1,7%; RR: 2,5; $p < 0,0001$). Por tanto, ribaroxavan no mostró una relación consistente de beneficio/riesgo en el conjunto de la población del estudio. Actualmente se está procediendo a un análisis de subgrupos.

Finalmente, el estudio ADOPT¹¹ examinó la posible superioridad de apixabán, con un diseño prácticamente idéntico al del ensayo MAGELLAN¹⁰. Se reclutaron 6.528 pacientes y los resultados fueron expuestos en la última reunión de la *American Heart Association* y, simultáneamente, publicados *on-line* en la revista *New England Journal of Medicine*. Los datos de eficacia mostraron que apixabán durante 30 días no fue superior a la profilaxis con enoxoparina (RR para apixabán: 0,87 [IC del 95%: 0,62-1,23; $p = 0,44$]). En lo que se refiere a seguridad, los pacientes que recibieron apixabán tuvieron una mayor tasa de hemorragias mayores (RR para apixabán: 2,58 [IC del 95%: 1,02-7,24; $p = 0,04$]), así como una mayor tasa, aunque no significativa, de hemorragias totales y de hemorragias no mayores, pero clínicamente significativas.

En conclusión, es posible que necesitemos mejorar los métodos de estratificación del riesgo de los pacientes con el objetivo de identificar a la población diana en la que poder aplicar de forma sistemática la profilaxis ampliada con un mejor balance beneficio/riesgo.

Bibliografía

1. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, eds. Making health care after: a critical analysis of patients safety practices. Evidence report thecnolgy assesment n.º 43. AHRQ. Publication N.º 01-E058, Rockville MD. Agency of Healthcare Research and Quality. July 2001.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama MM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133 (6 Suppl):S381-453.
3. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Ghong BH, Froelich JB, Monreal M, et al., IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007;132:936-45.
4. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AJ, Deslandes B, et al., ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371:387-94.

5. Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF, LIFENOX Investigators. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2011;365:2463-72.
6. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, Macisaac SM, Dahl OE, et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2001;135:858-69.
7. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2001;358:9-15.
8. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, LeMoigne-Amram A, et al., ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.
9. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al., EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153:8-18.
10. Rivaroxaban compares favorably with enoxaparin in preventing venous thromboembolism in acutely ill patients without showing a net clinical benefit. Washington DC: American College of Cardiology; 2011 [consultado 5 May 2012]. Disponible en: <http://www.cardiosource.org/News-Media/Media-Center/News-Releases/2011/04/MAGELLAN.aspx>
11. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas S, Merli G, Knaab RM, et al., ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;365:2167-77.

Avances terapéuticos en la tromboembolia de pulmón

D. Jiménez

Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

La tromboembolia de pulmón (TEP) es una enfermedad con una morbimortalidad significativa. Tradicionalmente, los pacientes con TEP aguda sintomática han sido ingresados en el hospital. En el 5% de los pacientes que debutan con inestabilidad hemodinámica (shock cardiogénico o presión arterial sistólica menor de 90 mmHg) se recomienda el tratamiento trombolítico (si no hay contraindicaciones para su uso), mientras que en los pacientes con TEP estables el tratamiento ha consistido en la anticoagulación parenteral (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux) solapada con antagonistas de la vitamina K (acenocumarol)¹.

Entre los últimos avances terapéuticos de la TEP 3 aspectos merecen consideración: a) el tratamiento ambulatorio de pacientes con TEP; b) el papel de los nuevos fármacos anticoagulantes; y c) la extensión del tratamiento

trombolítico a un subgrupo de pacientes con TEP hemodinámicamente estables.

Tratamiento ambulatorio de la tromboembolia de pulmón

El ensayo clínico OTPE fue un estudio abierto de no inferioridad que analizó la seguridad del tratamiento ambulatorio en 344 pacientes con TEP de bajo riesgo según la escala clínica PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*)². Esta escala estratifica a los pacientes en 5 niveles de riesgo (I a V) durante los primeros 30 días después del diagnóstico de TEP. El modelo incluye las siguientes variables: edad, sexo varón, cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, frecuencia cardíaca > 110 latidos/min, presión arterial sistólica < 100 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min, temperatura < 36 °C, estado mental alterado y saturación de la oxihemoglobina < 90%. Para cada paciente, el modelo asigna una puntuación en función de la presencia de cada una de las variables y calcula la puntuación total sumando los puntos obtenidos a la edad del paciente en años. Los pacientes de menos de 86 puntos son considerados de bajo riesgo. Los pacientes incluidos en el ensayo fueron aleatorizados a tratamiento ambulatorio de su TEP (alta en las primeras 24 h después del diagnóstico) o a tratamiento hospitalario convencional. Todos los pacientes fueron tratados con enoxaparina subcutánea seguida de anticoagulación oral. Este estudio demostró que el tratamiento ambulatorio de la TEP de bajo riesgo no es inferior al tratamiento hospitalario en términos de recurrencia tromboembólica a 90 días (0,6 vs 0%; p=0,011 para la no inferioridad), sangrado mayor a 14 días (1,2 vs 0%; p=0,031 para la no inferioridad) o mortalidad por todas las causas a 90 días (0,6 vs 0,6%; p=0,005 para la no inferioridad).

Los resultados de este estudio sugieren la indicación de alta precoz o incluso de tratamiento ambulatorio en los pacientes estables con buena reserva cardiopulmonar (PESI < 86 o PESI simplificado de 0, sin hipoxia, hipotensión, antecedentes de hemorragia reciente, dolor torácico intenso, plaquetas < 70.000/mm³, TEP durante el tratamiento anticoagulante, o enfermedad hepática o renal grave), buen soporte domiciliario y cumplimentación esperada del tratamiento¹.

Nuevos fármacos anticoagulantes

Inhibidores directos de la trombina

El estudio RE-COVER³ fue un ensayo clínico fase III que evaluó la eficacia y seguridad de dabigatrán (150 mg 2 veces al día, iniciado entre los días 8 y 11 de tratamiento) en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Comparó dabigatrán con warfarina (o acenocumarol) en 2.550 pacientes con ETEV durante un período de 6 meses. Solo el 21% de los pacientes incluidos en el ensayo presentaban TEP aislada (sin trombosis venosa profunda [TVP]) y un 10% presentaban TEP y TVP concomitante. El 5% de los pacientes aleatorizados a dabigatrán y el 4,5% de los pacientes aleatorizados a warfarina tuvieron antecedentes de cáncer. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de eventos trombóticos recurrentes (*hazard*

ratio [HR]: 1,1; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,65-1,84) o en la de hemorragias graves (HR: 0,82; IC del 95%: 0,45-1,48). Dabigatrán redujo un 29% la tasa de cualquier hemorragia cuando se comparó con el tratamiento anticoagulante convencional (HR: 0,71; IC del 95%: 0,59-0,85).

Inhibidores directos del factor X activado

El ensayo EINSTEIN-DVT⁴ es un ensayo clínico fase III que comparó rivaroxabán (15 mg 2 veces al día las 3 primeras semanas, seguido de 20 mg una vez al día) con enoxaparina seguida de antagonistas de la vitamina K, en 3.499 pacientes con TVP tratados durante un período de 3 meses. Los resultados del estudio demuestran la no inferioridad de rivaroxabán en cuanto a eficacia (HR: 0,68; IC del 95%: 0,44-1,04). La seguridad en términos de sangrados graves o sangrados no graves clínicamente relevantes fue similar en los 2 brazos del estudio (HR: 0,97; IC del 95%: 0,76-1,22). El beneficio clínico neto (tasa de TVP recurrente y sangrados mayores) fue del 2,9% para rivaroxabán y 4,2% para enoxaparina/antivitamina K ($p=0,03$). Próximamente conoceremos los resultados de ribaroxaván en pacientes con embolia pulmonar.

El estudio AMPLIFY es un ensayo clínico fase III en curso que comparó apixabán (10 mg 2 veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg 2 veces al día durante 6 meses) frente al tratamiento anticoagulante estándar (enoxaparina seguida de warfarina) en pacientes con TVP o TEP (número de registro: NCT00643201).

Aunque los resultados de los nuevos anticoagulantes en pacientes con ETEV son prometedores, hay que tener en cuenta que ciertas poblaciones están infrarrepresentadas (TEP, cáncer) o no representadas (insuficiencia renal). Se requieren más estudios antes de poder recomendar de forma rutinaria el uso de estos fármacos en la práctica clínica habitual.

Tratamiento fibrinolítico de la tromboembolia de pulmón hemodinámicamente estable

Un ensayo clínico evaluó la eficacia y seguridad de la fibrinólisis en pacientes estables hemodinámicamente con TEP y disfunción ecocardiográfica de cavidades derechas⁵. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad global ni en la proporción de sangrados mayores. En el grupo sometido a fibrinólisis fue estadísticamente menos frecuente la necesidad de aumento del tratamiento (infusión de catecolaminas, trombólisis secundaria, intubación endotraqueal, resucitación cardiopulmonar, embolectomía o fragmentación del trombo con catéter). En la actualidad, el ensayo clínico PEITHO (NCT00639743) está evaluando la eficacia y seguridad de la tenecteplasa en pacientes estables con TEP, elevación de las troponinas cardíacas y disfunción ecocardiográfica de cavidades derechas. Y el estudio TOPCOAT (*Clot Dissolving Treatment for Blood Clots in the Lungs*, NCT00680628) está en fase de reclutamiento de pacientes con el objetivo de determinar si el tratamiento con tenecteplasa y enoxaparina es efectivo y seguro en pacientes con EP submasiva severa.

A la espera de estos resultados, no se puede recomendar de forma rutinaria el tratamiento fibrinolítico en los pacientes con TEP hemodinámicamente estables.

Conclusiones

Nos encontramos en el umbral de una nueva era en el tratamiento de la ETEV: la aparición de nuevos anticoagulantes que pueden sustituir al acenocumarol en un futuro próximo; la posibilidad, impensable hasta hace pocos años, de que algunos pacientes con TEP puedan ser tratados de forma ambulatoria; la extensión del tratamiento fibrinolítico a ciertos pacientes estables con embolia de pulmón o la mejor caracterización del riesgo de nuestros pacientes. Todo ello contribuirá, a buen seguro, a mejorar de forma sustancial el manejo de los pacientes diagnosticados de ETEV.

Bibliografía

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e419-94.
2. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:41-8.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al., RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52.
4. The Einstein Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510.
5. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347:1143-50.

Tratamiento de la trombosis venosa superficial

F.S. Lozano Sánchez

Cátedra de Cirugía Vascular, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Introducción

La trombosis venosa superficial (TVS) es una enfermedad cuya incidencia permanece desconocida, si bien en la consulta de los médicos de familia presenta una prevalencia superior a la trombosis venosa profunda (TVP), tanto en varones como en mujeres y en todas las épocas de la vida¹. Es más frecuente sobre venas varicosas (85%), pero también

afecta venas aparentemente normales (15%). En el 70% de los casos se localiza en la safena interna, en el 15% en la safena externa, y en el 15% restante en otra vena superficial de la pierna; la bilateralidad también puede ocurrir².

Tres cuestiones a considerar antes de ocuparnos del tratamiento³:

1. La TVS no siempre es una entidad benigna, puesto que muchas TVS se asocian a TVP (alrededor del 20%) y embolia pulmonar (EP) (sintomáticas: 2-4%). Esto es así porque los factores de riesgo de la TVS son similares a los de la TVP; de hecho la TVS es un marcador de riesgo de TVP. La presencia de una TVP concomitante suele ser ipsilateral a la TVS, pero no son raras las contralaterales e, incluso, las formas bilaterales.
2. Es muy importante diferenciar entre la TVS sobre vena sana o varicosa (varicoflebitis). Existen notables diferencias entre ambas (tabla 2).
3. La práctica de un eco-Doppler (urgente, completo —ambos sistemas venosos— y bilateral) es obligatorio ante una TVS sobre vena sana o varicosa pero proximal a los cayados safenos. Además, en la TVS sobre vena sana es importante buscar una causa subyacente (i.e. trombofilia, neoplasia oculta), especialmente en la TVS idiopática y recurrente.

Tratamiento

El tratamiento de la TVS no está bien establecido. Un documento de expertos menciona una ingente cantidad de posibilidades terapéuticas, que muchas veces inducen a confusión⁴. En cualquier caso, los objetivos del tratamiento son: a) prevenir la extensión del trombo; b) disminuir el riesgo de recurrencia; y c) controlar los síntomas locales.

Durante mucho tiempo el tratamiento de la TVS consistía en administrar por vía oral un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y colocar una media elástica en la pierna afectada; en caso de intenso dolor, se podía realizar una trombectomía venosa local. Pasado el episodio agudo se solía indicar cirugía de las varices, practicándose, generalmente, un *stripping* de la safena afectada. Más recientemente se ha propuesto la ligadura del cayado si la TVS se producía en la safena próxima al mismo con el objetivo de evitar la progresión del trombo del sistema venoso superficial al profundo.

En los casos de TVS y TVP asociada (ipsilateral o contralateral), no cabe la menor duda que prima tratar la TVP y sus posibles consecuencias. En esta situación la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y el acenocumarol son los fármacos de elección ya que los AINE o la ligadura del cayado son inefectivos.

La aparición de las HBPM cambió el panorama terapéutico de la TVS sin TVP. Dos revisiones de 6 ensayos clínicos intentan contestar a las siguientes preguntas^{5,6}:

1. ¿Ligadura del cayado o HBPM para la prevención de TVP o EP? Los 2 estudios disponibles no muestran diferencias entre ambos tratamientos.
2. ¿Tratamiento con AINE o HBPM para evitar la progresión a TVP o EP? Existen 2 ensayos que comparan ambos tratamientos y en ambos el resultado es más favorable a las HBPM.
3. ¿Dosis de HBPM? Se dispone de un ensayo que compara 2 diferentes dosis de heparina no fraccionada (HNF) y otros 3 que comparan diferentes dosis de HBPM. En estos últimos, la HBPM fue similar tanto a dosis terapéutica como profiláctica en la progresión o recurrencia de TVS. Sin embargo, las dosis profilácticas o los AINE no redujeron la incidencia de TVP o EP.
4. ¿Duración del tratamiento antitrombótico? Existe una gran disparidad en los ensayos, si bien la mayoría mantiene el tratamiento 28-30 días.

En ambas revisiones^{5,6} se concluye que los estudios son heterogéneos, no comparables y, en ocasiones, con defectos metodológicos que limitan la aplicabilidad clínica de los resultados, por lo que se hacen necesarios más ensayos antes de realizar recomendaciones basadas en la evidencia.

Tomando como base estos ensayos la guía ACCP refiere: «En TVS extensas, recomendamos el tratamiento con dosis intermedias de HBPM o heparina no fraccionada durante 4 semanas (grado 1B)»⁷. En las TVS proximales a los cayados ya no realizamos ligaduras; empleamos HBPM a dosis terapéuticas durante una semana y luego pasamos a dosis intermedias (1/2 dosis) hasta completar un total de 4 semanas de tratamiento ya que ambos tratamientos mostraron ser igual de eficaces, pero la HBPM resultó de menor coste socioeconómico⁸.

Indudablemente, todavía quedan muchas otras preguntas por contestar (tratamiento óptimo, dosis, duración). En este sentido, disponemos de 2 nuevos ensayos posteriores

Tabla 2 Características de la trombosis venosa superficial en función de que se produzca sobre una vena varicosa (proximal o distal) o sobre vena normal

Característica	Varicosa/distal	Varicosa/proximal	Normal/proximal
Frecuencia	+++	++	++
Coexistencia TVP	+	++	+++
Trombofilia oculta	+	+	++
Neoplasia oculta	+	+	++
Eco-Doppler	No obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Estudio trombofílico	No necesario	No necesario	Obligatorio
Tratamiento	Conservador	HBPM	HBPM
Pronóstico	Benigno	Posible EP	Posible EP

EP: embolia pulmonar; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; TVP: trombosis venosa profunda.

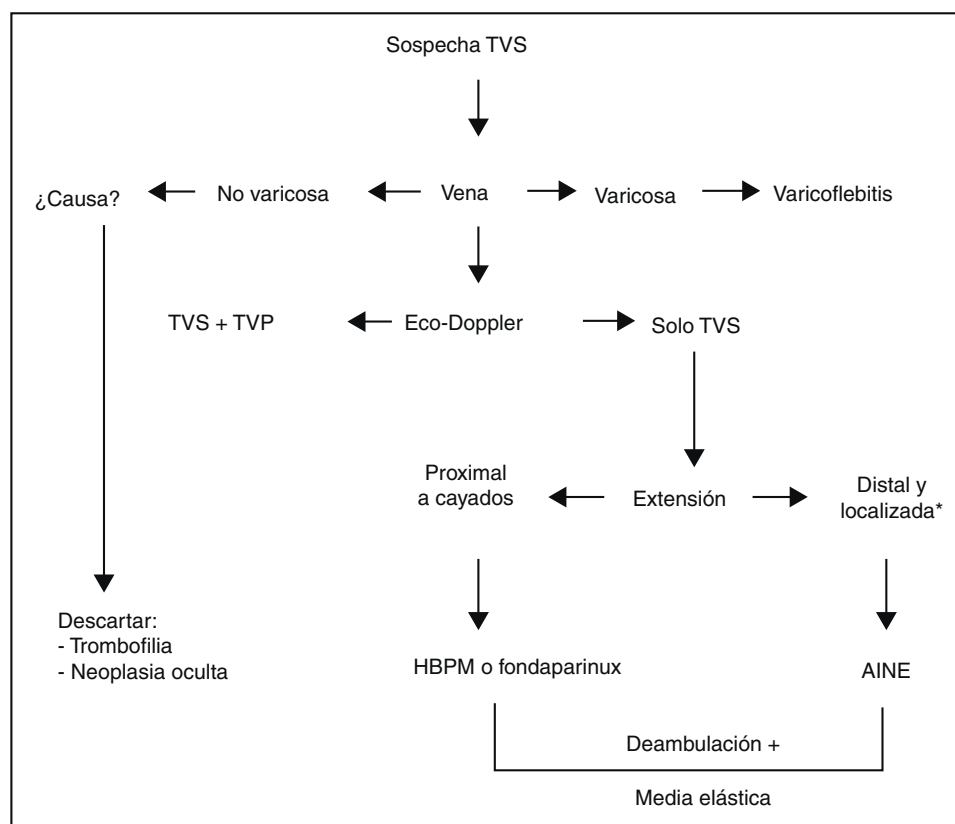


Figura 3 Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa superficial. *Eco-Doppler no obligatorio.

a las revisiones referidas. El primero de ellos compara una HBPM sin/con un agente antiinflamatorio durante 10 días en el tratamiento de la TVS que afecta a la vena safena interna y demuestra mayor efectividad en el grupo asociación HBPM + AINE⁹. El estudio CALISTO¹⁰ informa de buenos resultados con el pentasacárido (fondaparinux) frente a placebo en el tratamiento de las TVS proximal a los cayados safenos, excluida la presencia de TVP-EP.

Según la bibliografía disponible, el tratamiento clásico de una TVS solo está indicado en casos de TVS muy localizadas, distales a los cayados y una vez excluida la afectación del sistema venoso profundo. En estos casos la deambulación precoz asociada a contención elástica continúa siendo imprescindible. El reposo en cama no está indicado nunca, pues puede permitir la progresión y extensión del proceso. Como la TVS no está producida por bacterias no están indicados los antibióticos. El empleo de antiinflamatorios puede ser útil si el dolor es importante y no es aliviado por el tratamiento compresivo; no obstante, es preciso recordar que pueden dar lugar a efectos secundarios.

En resumen, el concepto de banalidad de la TVS ha cambiado y, por tanto, su diagnóstico y tratamiento es variable según las características de la misma (fig. 3). Las HBPM o el fondaparinux son el tratamiento de elección en muchas TVS, fundamentalmente las situadas proximales a los cayados safenos. Siempre se asociará a medias elásticas y se debe aconsejar la deambulación. El tratamiento local es útil para aliviar la sintomatología. En la actualidad la cirugía ocupa un lugar muy secundario en el tratamiento de la TVS en la fase aguda.

Bibliografía

1. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni U, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1459-66.
2. Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1149-51.
3. Lozano F, González JR, Zarco J, Alberca I. La trombosis venosa superficial: ¿es una enfermedad benigna? *Angiología.* 2011;63:25-30.
4. Cesarone MR, Belcaro G, Agus G, Georgiev M, Errichi BM, Marinucci R, et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document. *Angiology.* 2007;58 Suppl 1:S7-14.
5. Wichers IM, Di Nisio M, Buller HR, Middeldorp S. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Haematologica.* 2005;90:672-7.
6. Marchiori A, Mosen L, Prandoni P. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32:737-43.
7. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):S454-S455.

8. Lozano FS, Almazán A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg.* 2003;37:415–20.
9. Uncu H. A comparison of low-molecular-weight heparin and combined therapy of low-molecular-weight heparin with an anti-inflammatory agent in the treatment of superficial vein thrombosis. *Phlebology.* 2009;24:56–60.
10. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al., CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010;363:1222–32.

Enfermedad tromboembólica venosa: perspectivas de futuro

R. Lecumberri

Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

A pesar de los avances continuos en el conocimiento sobre la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), son muchas las cuestiones todavía no resueltas. Aquí vamos a ocuparnos de: a) la apropiada utilización de la profilaxis antitrombótica en pacientes hospitalizados; b) la individualización de la duración del tratamiento anticoagulante tras un primer episodio de ETEV espontáneo, y c) diversos aspectos relacionados con la utilización en el «mundo real» de los nuevos fármacos anticoagulantes.

Profilaxis antitrombótica en pacientes hospitalizados

El estudio ENDORSE¹ mostró la insuficiente aplicación de las medidas de profilaxis antitrombótica existente en todo el mundo y la necesidad de implementar estrategias que promuevan su adecuada utilización. Globalmente, solo el 58% de los pacientes hospitalizados por un motivo quirúrgico y el 39% de los hospitalizados por patología médica aguda que deberían haber recibido profilaxis antitrombótica por considerarse de alto riesgo de ETEV según las recomendaciones internacionales, recibían dicha tromboprofilaxis¹. La utilización de sistemas de alerta electrónica para advertir al médico responsable del riesgo trombótico de los pacientes hospitalizados ha demostrado ser una herramienta eficaz para la mejor utilización de las medidas de profilaxis antitrombótica y se ha asociado con una reducción de la incidencia de ETEV^{2,3}. Además, un reciente análisis económico concluye que la implantación generalizada de dichos sistemas en nuestro país supondría un ahorro, solo en costes directos, de al menos 30.000.000 € anualmente⁴.

Por otra parte, mientras que en los pacientes con cáncer hospitalizados se recomienda profilaxis farmacológica con HBPM salvo contraindicación, en los pacientes en tratamiento quimioterápico ambulatorio ninguna guía hasta la fecha recomendaba profilaxis rutinaria, con la excepción de los pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida o lenalidomida⁵. Sin embargo, tras la publicación de los resultados de los estudios PROTECT y TOPIC 2, las nuevas guías de la Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasia

recomiendan profilaxis con nadroparina (3.8000 UI/día) en pacientes con neoplasias pulmonares o gastrointestinales durante los primeros 4 meses de tratamiento quimioterápico⁶. Probablemente, nuevos estudios en curso, en los cuales se estratifica el riesgo de ETEV de los pacientes con cáncer según escalas ya validadas⁷ ayuden a clarificar y delimitar este tema.

Duración del tratamiento anticoagulante tras un episodio de enfermedad tromboembólica venosa espontánea

A la hora de tomar la decisión sobre la prolongación del tratamiento anticoagulante en un paciente individual más allá de los 6-12 meses, se debe tener en cuenta el riesgo de recurrencia, así como su riesgo hemorrágico. Recientemente se ha podido comprobar que la mortalidad por recurrencias y hemorragias en la fase aguda es similar, pero a largo plazo disminuye la mortalidad por recurrencias y se mantiene la ocasionada por hemorragias, de forma que la mortalidad asociada con una complicación hemorrágica parece ser muy superior a la mortalidad que se deriva de una recurrencia trombótica (tabla 3)⁸.

En el riesgo de recurrencia de la ETEV influyen determinadas variables clínicas como el sexo y la localización de la trombosis. La combinación de datos clínicos con variables de laboratorio como el dímero-D (DD), ayudan a predecir el riesgo de recurrencia. Sin embargo, algunas escalas predictoras como la del grupo de Viena, resultan de difícil manejo⁹. También la determinación seriada del DD tras la suspensión del tratamiento, ayuda a identificar una población con mayor tasa de recurrencia, como demostraron los investigadores de los estudios PROLONG y PROLONG II^{10,11}. Por el contrario, la persistencia de trombosis residual no parece asociarse de forma inequívoca con el riesgo de recurrencia ya que diferentes estudios mostraron resultados discrepantes. Del mismo modo, la existencia de una trombofilia, salvo defectos combinados o de muy alto riesgo, tampoco ha mostrado una asociación contundente con el riesgo de recurrencia. En la actualidad se están llevando a cabo estudios interesantes dirigidos a identificar nuevos predictores del riesgo de recurrencia que podrían ayudar en la selección de aquellos pacientes que más se beneficiarían de la prolongación del tratamiento. Por ejemplo, el grupo de trabajo de patología trombótica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia en un estudio secuencial retrospectivo y prospectivo, empleando técnicas de *arrays* de expresión, pretende indentificar nuevos marcadores genéticos predictores del riesgo de recurrencia.

Nuevos anticoagulantes

La utilización en la práctica clínica habitual de los nuevos anticoagulantes orales ayudará a clarificar muchos de los interrogantes existentes en torno a su manejo, como la monitorización, complicaciones, posibles antidotos más allá del complejo protrombínico o el rFVIIa (anticuerpos neutralizantes de dabigatrán, formas truncadas de FX para rivaroxabán o apixabán). Pero además, el arsenal

Tabla 3 Incidencia absoluta de recurrencia tromboembólica, hemorragia mayor y tasa de mortalidad relacionada con el evento CFR durante el tratamiento anticoagulante y tras su finalización

	3 meses (%)	6 meses (%)	Tras fin de TAO
Recurrencia ETEV	3,4	3,3	7,6% pacientes-año
CFR recurrencia	11,3	13,7	3,6%
Hemorragia mayor	1,6	2,4	—
CFR hemorragia	11,3	11,0	—

CFR: *case fatality rate*; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; TAO: tratamiento anticoagulante oral.

Fuente: revisión sistemática de ensayos clínicos, adaptado de Carrier et al.⁸.

terapéutico se ampliará con un amplio abanico de nuevos anticoagulantes parenterales que podrían ser de mucha utilidad según sus propiedades farmacocinéticas (p. ej., fármacos de vida media ultralarga o ultracorta)¹².

No cabe duda que la implantación de los nuevos anticoagulantes orales es un hecho. Sin embargo, el cambio a los nuevos anticoagulantes orales en las indicaciones aprobadas, se debería realizar de forma progresiva y con precaución. Será esta utilización en el paciente del «mundo real» (tan diferente de la población seleccionada de los ensayos clínicos) la que servirá al mismo tiempo de aprendizaje y determinará la posición definitiva de estos prometedores fármacos. Es preciso insistir en la necesaria educación de los pacientes para asegurar una adecuada cumplimentación y adherencia a estos tratamientos, ya que la no realización de controles de laboratorio puede motivar cierta relajación al saberse no vigilados como hasta ahora con los dicumarínicos. Finalmente, no podemos olvidar que los aspectos económicos también van a desempeñar un papel determinante en la implantación de los nuevos anticoagulantes orales. La Atención Primaria tendrá un papel protagonista en esta nueva era del tratamiento anticoagulante y Unidades Especializadas de Tratamiento Antitrombótico servirán de apoyo y asesoramiento, estableciendo protocolos y estrategias en sus ámbitos de actuación.

Bibliografía

- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AJ, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE Study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371:387–94.
- Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352:969–77.
- Lecumberri R, Marqués M, Díaz-Navarraz MT, Panizo E, Toledo J, García-Mouriz A, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost*. 2008;100:699–704.
- Lecumberri R, Panizo E, Gómez-Guío A, Varea S, García-Quetglas E, Serrano M, et al. Economic impact of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism in hospitalised patients. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1108–15.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5490–5505.
- Siragusa S, Armani U, Carpenedo M, Falanga A, Fulfaro F, Imberti D, et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. (SISST). *Thromb Res* 2011 [Epub ahead of print].
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CV. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902–7.
- Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152:578–89.
- Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The Vienna prediction model. *Circulation*. 2010;121:1630–6.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al, for the PROLONG Investigators. d-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. *N Engl J Med*. 2006;355:1780–9.
- Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al, for the PROLONG Investigators. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood*. 2010;115:481–8.
- Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernández C, Vargas-Castrillón E. New parenteral anticoagulants in development. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2011;5:33–59.