

Tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda

Long-term treatment of venous thromboembolic disease

Dra. Olga S. Pantaleón Bernal

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

En la enfermedad tromboembólica venosa se combinan varios aspectos fundamentales como son su frecuencia y su potencial gravedad en lo que se refiere a mortalidad, recurrencia y la aparición de secuelas postrombóticas. Estas últimas pueden ser disminuidas mediante un tratamiento adecuado con anticoagulación, que sea eficaz y mantenido durante un tiempo conveniente. Con el objetivo de actualizar la temática acerca del manejo y control de la terapéutica con anticoagulantes orales en el tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda, se realizó una revisión del tema utilizando las bases de datos disponibles en Infomed, Medline y artículos publicados en revistas de impacto en los últimos 10 años. De esta revisión se concluye que tras un tratamiento heparínico inicial, los anticoagulantes orales son hasta la actualidad el tratamiento de elección en la prolongación de la anticoagulación, tratando de alcanzar un grado de protección efectiva, sin dejar de señalar que la aparición de los nuevos anticoagulantes supone un avance importante en el arsenal terapéutico para la prevención y tratamiento de la enfermedad, y abren nuevas alternativas a utilizar en el tratamiento a largo plazo.

Palabras clave: enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento anticoagulante oral, tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda.

ABSTRACT

Venous thromboembolic disease combines several fundamental aspects like its frequency and its potential severity in terms of mortality, relapse and postrombotic sequelae. The above mentioned can be reduced through an adequate, effective treatment with anticoagulation for a suitable period of time. With the objective of updating the management and control of oral anticoagulants in the long-term treatment of the deep venous thrombosis, a review was made by using the available databases in Infomed, Medline and articles published in high impact journals in the last 10 years. It was concluded that, after initial heparin treatment, the oral anticoagulants are the treatment of choice to extend anticoagulation and to reach effective protection. It should be added that the emergence of new anticoagulants represents an important advance in the therapeutic arsenal for the prevention of the illness, and brings new alternatives for the long-term treatment.

Key words: venous thromboembolic disease, oral anticoagulant treatment, long-term treatment of deep venous thrombosis.

INTRODUCCIÓN

Un trombo localizado en el sistema venoso profundo tiende a desarrollarse y establecerse, a sufrir lisis parcial o completamente debido a la acción del sistema fibrinolítico, o bien a fragmentarse originando émbolos que aparecen frecuentemente en la circulación pulmonar, siendo esta la principal causa de muerte por enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Por esta razón, es indispensable, luego de establecer el diagnóstico de certeza de trombosis venosa profunda (TVP), comenzar con un tratamiento a corto plazo que detenga inicialmente la progresión del trombo y que acelere su natural proceso de disolución, que prevenga la aparición del embolismo pulmonar y que a su vez disminuya el riesgo de recurrencias. Posteriormente, se hace necesario continuar a largo plazo con un tratamiento que tiene como objetivo disminuir las recidivas tardías y ayudar a la rehabilitación de la estructura y funcionalidad del sistema venoso para prevenir de esta manera la aparición del síndrome postrombótico, que puede determinar importantes edemas de las piernas y úlceras de difícil tratamiento, las cuales resultan habitualmente invalidantes.^{1,2}

El tratamiento a largo plazo se realiza usualmente con anticoagulantes orales fundamentalmente del tipo de los cumarínicos, de los cuales la warfarina sódica y el acenocumarol son los más utilizados y los que fundamentalmente se comercializan en el mercado. En Europa se dispone de otros anticoagulantes orales también del tipo de los cumarínicos y de las indandionas tales como el phemprocumon, fluindiona (Previscan), dicumarol, fenindiona, tiocloamarol y otros, los cuales son utilizados regionalmente.

Publicaciones acerca del tema plantean que para lograr una mayor eficacia, la terapéutica anticoagulante oral debe comenzarse de forma simultánea con el tratamiento con heparina, solapando ambas medicaciones hasta el descenso adecuado del tiempo de protrombina cuyos resultados deben ser expresados en términos de Razón Internacional Normalizada (INR).^{3,4}

Alcanzar niveles terapéuticos de INR puede demorar entre 5 y 7 días después de comenzado el tratamiento, según la vida media de los factores procoagulantes vitamina K dependientes (II, VII, IX y X). Posteriormente, se suspende el tratamiento con heparina y el paciente permanece bajo anticoagulación oral por un determinado período.^{3,4}

En el tratamiento a largo plazo de la TVP existen tres aspectos a considerar que son: 1. La duración óptima del tratamiento. 2. La intensidad del efecto anticoagulante. 3. La relativa eficacia y seguridad de alternativas para el tratamiento a largo plazo, que se aproximen a lo que se logra con los anticoagulantes orales (ACO).⁴

DURACIÓN ÓPTIMA DEL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTE ORAL

Se ha llegado a la conclusión de que la duración del tratamiento anticoagulante oral depende, en primer lugar, del equilibrio existente entre el riesgo de recurrencia del episodio trombótico y el riesgo de aparición de complicaciones hemorrágicas o sea del balance riesgo-beneficio, y debe ser continuado solo si el beneficio, que implica una disminución del riesgo de recurrencia, no produce un incremento del riesgo hemorrágico. En segundo lugar, depende de que el paciente por algún motivo prefiera detener el tratamiento en determinado momento aun conociendo de sus beneficios.⁵

El riesgo de recurrencia después que se detiene el tratamiento anticoagulante está determinado por dos factores. El primero de ellos está relacionado con la eficacia con que se halla tratado el episodio agudo. El riesgo de recurrencia de trombosis bajo tratamiento con anticoagulantes orales está en correspondencia con niveles de anticoagulación inadecuados o por debajo del margen terapéutico. El segundo está basado en el riesgo intrínseco del paciente de padecer un nuevo episodio trombótico debido a la asociación con trombofilia congénita, cáncer, hiperhomocisteinemia o síndrome antifosfolipídico.⁶ El riesgo de recurrencia podría ser medido mediante la detección de niveles elevados de dímero-D un mes después de la suspensión de la anticoagulación, lo cual sería un reflejo de hipercoagulabilidad sistémica.⁷

En pacientes con elevado riesgo de sangramiento mientras reciben tratamiento anticoagulante oral, la decisión de detener o continuar con el tratamiento está determinada por el riesgo de ETV recurrente si el tratamiento es detenido.⁶

Recomendaciones de la duración del tratamiento con anticoagulante oral a largo plazo para la trombosis venosa profunda:⁸

- En pacientes con TVP secundaria a factores de riesgo reversibles (cirugía, hospitalización, traumatismo, inmovilización ortopédica, terapia con estrógenos, embarazo, viajes prolongados): ACO por tres meses.
- En Pacientes con TVP asociada a trombofilia (factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, deficiencias de antitrombina III, proteínas C y S, hiperhomocisteinemia y presencia de anticuerpos antifosfolipídicos): ACO a largo plazo.

- En pacientes con TVP idiopática: ACO al menos por tres meses. Después de este tiempo debe ser evaluada la relación riesgo-beneficio para una anticoagulación a más largo plazo.
- En pacientes con un primer episodio de ETV idiopática a partir de venas proximales, con ausencia de factores de riesgo hemorrágicos y con posibilidades de un adecuado monitoreo de laboratorio del tratamiento: ACO a largo plazo.
- En pacientes con un segundo episodio idiopático de ETV: ACO a largo plazo. El riesgo de recurrencia luego de suprimir la anticoagulación oral es aproximadamente de 10 %, por lo que la relación trombosis-hemorragia debe ser individualizada en cuanto a la duración óptima del tratamiento para prevenir recidivas.
- En pacientes con un primer episodio de TVP a partir de venas distales idiopático: ACO por tres meses.
- En pacientes con TVP y cáncer: heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante 3 o 6 meses seguida de tratamiento con ACO por tiempo indefinido. Existen estudios en pacientes con cáncer que demuestran que la HBPM es más efectiva y eficaz que el ACO para prevenir recurrencias sin aumentar el riesgo hemorrágico.

Intensidad del efecto anticoagulante

En relación con la intensidad del efecto anticoagulante numerosos ensayos clínicos han concluido que en pacientes con TVP, la dosis de ACO debe ser ajustada para mantener el INR en un rango entre 2,0 y 3,0 con un valor ideal o "diana" de 2,5, o lo que es más adecuado, una dosificación de los factores procoagulantes vitamina K dependientes por debajo de 30 % para cualquier duración que se decida del tratamiento. Una anticoagulación más intensa no implica mayor eficacia y sí multiplica por cinco (más del 20 %) la incidencia de hemorragias.^{3,4,9}

Pacientes con TVP idiopática a partir de venas proximales, que por algún motivo no se pueden controlar con la frecuencia requerida, después de los tres primeros meses de anticoagulación convencional (rango de INR: 2,0-3,0) se recomienda mantener anticoagulación oral de baja intensidad (rango de INR: 1,5-1,9), más que detener el tratamiento.^{3,4,9}

Alternativas para el tratamiento a largo plazo ^{10,11}

Se ha demostrado que tanto la tasa de recurrencias, como la de incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores, fueron siempre menor en los grupos de pacientes tratados con HBPM que con anticoagulantes orales sin alcanzar significación estadística, por lo que ante estos resultados, el uso de las HBPM podría constituir el tratamiento alternativo de elección para el tratamiento a largo plazo de la TVP.⁹ Se utilizan en caso de:

- Embarazo.
- Pacientes con hipersensibilidad a los anticoagulantes orales o que presentan cualquier tipo de contraindicación para su uso.
- Pacientes tratados con dosis terapéuticas de anticoagulantes orales y que presentan episodios recurrentes de ETV.
- Pacientes con resistencia demostrada a los cumarínicos.
- Pacientes en los que es difícil realizar monitorización de laboratorio de ACO.

Por otra parte, la aparición de los nuevos anticoagulantes (Dabigatrán, Ribaroxabán, Apixabán) abre la posibilidad a nuevas perspectivas terapéuticas o alternativas a utilizar en un futuro cercano. La comparación de las cualidades de estas nuevas sustancias con el tratamiento actualmente establecido, es fundamental.^{10,11}

Los anticoagulantes orales de nueva generación pertenecen a una nueva serie de antitrombóticos no relacionados con los cumarínicos, que inhiben de forma selectiva y directa a la trombina y al factor Xa, respectivamente.^{10,11}

La posibilidad de eliminar los controles de coagulación, la administración por vía oral a dosis fijas y una vez al día, con una farmacocinética y una farmacodinámica predecibles y con un perfil de interacciones farmacológicas muy favorable, han servido de base para su desarrollo clínico y utilización en diferentes situaciones.^{10,11}

Se sugiere que los anticoagulantes orales de nueva generación constituyen una buena opción, al menos tan segura y efectiva como el tratamiento convencional con HBPM más anticoagulación oral, en pacientes con ETV y también parece ser una buena elección para profilaxis secundaria a largo plazo.^{10,11}

Aún no hay aprobación para tal fin, porque no se conoce la acción de estos medicamentos en pacientes con cáncer, ancianos, trombofilia y otros, por lo que todavía se están realizando ensayos clínicos para aclarar sus efectos colaterales.^{10,11}

La evidencia probada en cuanto a la seguridad, efectividad y eficacia del tratamiento anticoagulante oral, lo hace ser una terapéutica satisfactoria para un adecuado tratamiento a largo plazo de la ETV. Estas características están basadas en la necesidad de un control estricto de esta terapéutica, el cual tiene como objetivo lograr niveles de hipocoagulabilidad de forma controlada y reversible de manera tal que se obtenga una máxima protección contra eventos tromboembólicos, con el menor riesgo de sangramiento.¹²

Del presente trabajo se concluye que el uso de los anticoagulantes orales son hasta la actualidad el tratamiento de elección en la prolongación de la anticoagulación en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, tratando de alcanzar un grado de protección efectiva frente a recidivas y complicaciones, sin dejar de señalar que la aparición de los nuevos anticoagulantes supone un avance importante en el arsenal terapéutico para la prevención y tratamiento de la enfermedad, y abren nuevas alternativas a utilizar en el tratamiento a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* 2001;86:452-63.
2. Botella G. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. *An Med Interna.* 2003;20:447-50.
3. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al; Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:631-9.
4. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest.* 2008;133:454S-5S.
5. Ost D, Tepper J, Mihara H. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA.* 2005;294:706-15.
6. Lecumberri R, Feliu J, Rocha E. Nuevas estrategias en la prevención secundaria de la recurrencia de la tromboembolia venosa. *Med Clin (Barc).* 2005;125:748-55.
7. Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood.* 2003;101:1243-8.
8. Páramo JA, Ruiz de Gaona E, García R, Rodríguez P, Lecumberri R. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Rev Med Univ Navarra.* 2007;51:13-7.
9. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood.* 2011;118:4992-9.
10. Vargas AG, Ramírez AN, Medina ME. Nuevos anticoagulantes: Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixabán. *Gaceta Médica Méx.* 2012;148:257-64.
11. Arcelus JI, Cairols M, Granero X, Jiménez D, Llau JV, Monreal M. Conferencia de consenso. Nuevos anticoagulantes orales: una visión multidisciplinaria. *Med Clin (Barc).* 2009;133:50812.
12. Prins MH, Hutten BA, Koopman MMW, Buller HR. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost.* 1999; 82:892-8.

Recibido: 21 de julio de 2012.
Aprobado: 21 de septiembre 2012.

Olga S. Pantaleón Bernal. Departamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro 1551 esq. a Domínguez. Cerro. La Habana, Cuba. Correo electrónico: opantal@infomed.sld.cu