

## **Novedades en la enfermedad tromboembólica venosa**

COORDINADORES: E. ROCHA. *Pamplona*  
P. DOMÈNECH. *Barcelona*

### **Presentación**

Los ponentes del simposio *Novedades en enfermedad tromboembólica venosa* son una clara expresión de lo que debe ser el manejo multidisciplinar de la ETEV. Una internista, un neumólogo y dos hematólogos van a abordar a lo largo del simposio distintos aspectos críticos, y de gran actualidad, en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la misma.

Un 0,6% de mortalidad por hemorragia en los tres primeros meses de tratamiento anticoagulante, y un riesgo de hemorragia grave mantenido cercano a 2% pacientes-años, merecen realizar un abordaje profundo del problema, analizando la posibilidad de delimitar grupos de pacientes en los que, por presentar un elevado riesgo hemorrágico, se podrían considerar alternativas terapéuticas diferenciadas buscando obtener un mejor balance riesgo-beneficio.

Una mortalidad precoz de los pacientes afectos de TEP hemodinámicamente estable, situada entre un 2 y un 8%, permite cuestionar las estrategias actuales utilizadas en el tratamiento de este grupo de pacientes. La posibilidad de definir subgrupos diferenciados de riesgo en los que poder establecer estrategias terapéuticas dirigidas y soportadas por niveles de evidencia suficientes es un reto apasionante.

La irrupción de las nuevas moléculas anticoagulantes va a transformar en gran medida la estrategia terapéutica de los pacientes con ETEV y la simplificación de la misma va a mejorar notablemente la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, un mejor comportamiento en el balance riesgo-beneficio frente a los cumarínicos puede llegar a modificar las conductas terapéuticas en el largo plazo, una de las grandes asignaturas pendientes en el abordaje de la ETEV.

La ETEV en los pacientes afectos de cáncer merece una especial atención por sus numerosas implicaciones en muchos ámbitos: el pronóstico, el diagnóstico, la profilaxis y el tratamiento. También merece atención por tratarse de uno de los contextos asociados a un mayor riesgo de fracaso del tratamiento, de hemorragias y de mortalidad, lo que condiciona estrategias de manejo claramente diferenciadas en estos pacientes.

A la vista de lo expuesto, parece claro que hemos logrado reunir en este simposio cuatro temas de gran interés y actualidad en el manejo de la ETEV y a cuatro ponentes de reconocido prestigio y con gran experiencia en cada uno de los temas de que se ocupan.



## RIESGO HEMORRÁGICO EN PACIENTES CON ETEV: IMPLICACIONES CLÍNICAS

C. SUÁREZ, V. DE LA CUESTA,  
N. RUIZ-GIMÉNEZ

*Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.*

En España, existen hoy en día 75.000 pacientes que se encuentran anticoagulados por haber presentado al menos un episodio de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). La ETEV constituye el tercer motivo de anticoagulación, tras la fibrilación auricular y las prótesis valvulares.

La anticoagulación ha demostrado ser segura y eficaz en el marco de la ETEV al reducir el riesgo de recurrencias. Sin embargo, dicho beneficio se encuentra limitado por su complicación mayor: la aparición de hemorragia. Tal es la importancia de este hecho que, siempre para la toma de decisiones sobre la duración del tratamiento anticoagulante, debe hacerse un balance entre el riesgo de recidiva de la ETEV y el riesgo de hemorragia grave, que en algunas ocasiones puede conducir a la muerte del paciente<sup>(1,2)</sup>.

Si se analizan los datos descritos en la literatura se encuentra que la incidencia acumulada de hemorragia mayor durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante es del 2-3%; mientras que en la terapia a largo plazo con anticoagulantes orales (ACO), asumiendo que se mantenga el INR en rango terapéutico, la incidencia de hemorragia se cifra en 15 de cada 100 pacientes por año y 2 de cada 100 presentarán una hemorragia mayor grave. Por otro lado, si se compara el riesgo de ETEV recurrente con el riesgo de sangrado asociado a la toma de ACO, es importante tener en consideración que las consecuencias de un sangrado mayor son generalmente más severas que las consecuencias de un episodio recidivante de ETEV<sup>(2,3)</sup>.

Según los datos del Registro RIETE (Figura 1), registro observacional, internacional, multicéntrico, prospectivo e independiente de pacientes con ETEV, a fecha de febrero del 2009, con 24.395 pacientes con ETEV incluidos, se observó que de todos ellos, 554 sufrieron una hemorragia mayor, lo que supone una incidencia del 2,2% en los pacientes anticoagulados durante los 3 primeros meses de terapia y de ellos hasta un 0,6% del total fallecieron por este motivo.

En RIETE, al igual que en el resto de las series publicadas en la literatura, la hemorragia intracraneal es el tipo de sangrado mayor que más mortalidad comporta, falleciendo los pacientes en un 47% frente al 28% en el caso de padecer hemorragia gastrointestinal, la

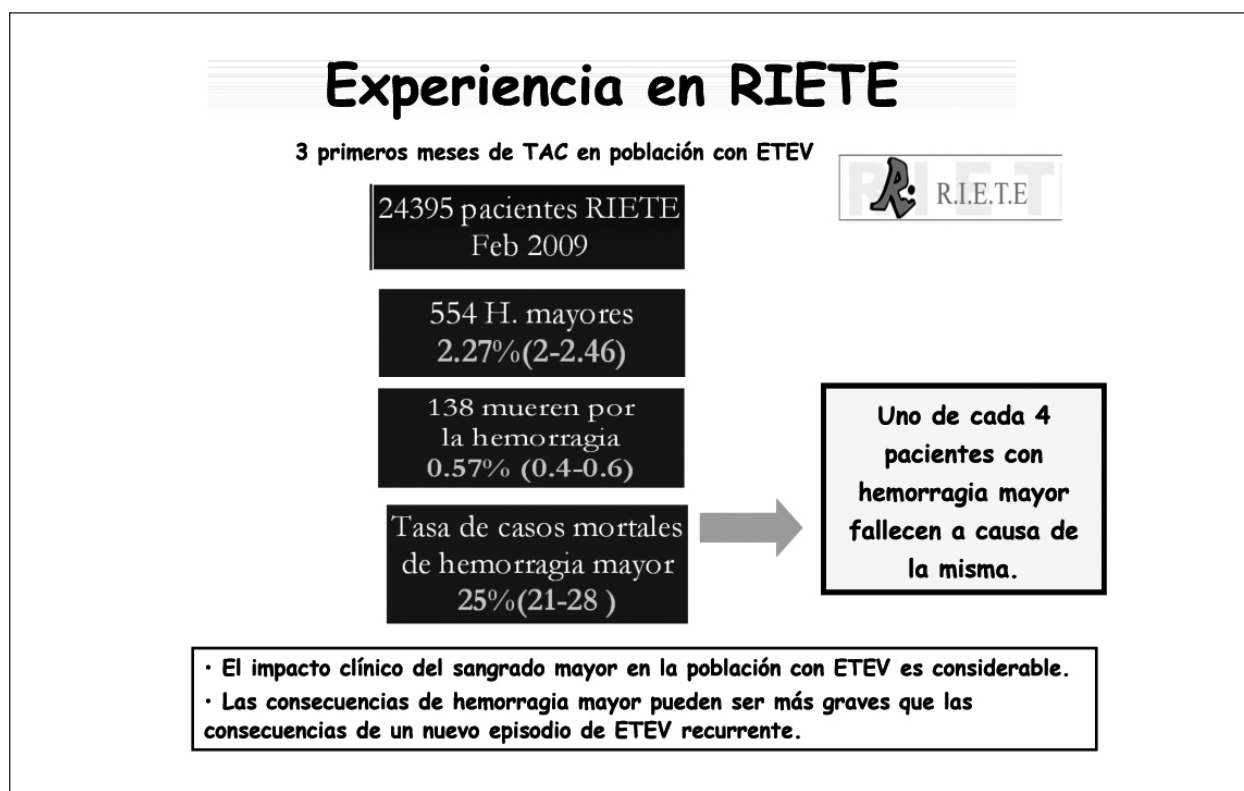


Figura 1. Frecuencia de sangrado en una cohorte de pacientes anticoagulados por enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)<sup>(3)</sup>.

cual constituye la localización más frecuente de sangrado. El intervalo de tiempo entre el inicio de la terapia anticoagulante y el sangrado mortal difiere según la localización del sangrado, apareciendo antes las hemorragias extracraneales y de forma más tardía las intracraneales<sup>(4)</sup>. De forma general, puede decirse que aunque el riesgo de hemorragia permanece durante toda la terapia, el 42% ocurren durante la fase aguda, para luego disminuir progresivamente sin anularse, produciéndose un riesgo acumulativo. La mediana de los días entre el diagnóstico de ETEV y la hemorragia mortal es de 12 días<sup>(4)</sup>.

Cabría preguntarse si los pacientes con patologías médicas sangran más que aquellos con patologías quirúrgicas. Para contestar a esta pregunta el grupo RIETE publicó en 2004 un artículo<sup>(5)</sup> analizando las características y la evolución de 884 pacientes que presentaron una ETEV post-cirugía comparados con 756 pacientes que desarrollaron una ETEV tras un proceso médico agudo, como infección aguda, descompensación enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, ictus o inmovilización por una neoplasia. No existieron diferencias en cuanto a recidivas entre los dos grupos, sin embargo, la frecuencia de hemorragias graves era casi 3 veces más frecuente en los enfermos médicos que en los quirúrgicos, hallazgo que se podría explicar por el hecho de que los pacientes médicos estuvieran tratados con antiagregantes plaque-

tarios o antiinflamatorios más a menudo que los pacientes quirúrgicos, así como por la mayor frecuencia de comorbilidades en estos pacientes. Cuando se analizaba la presencia de hemorragia mortal, ésta era casi 9 veces más frecuente en los pacientes médicos que en los quirúrgicos, señalando el alto riesgo de estos pacientes<sup>(5)</sup> (Figura 2).

Dada la elevada incidencia de hemorragia en relación con la terapia anticoagulante y la gravedad asociada a la misma, parece obligatorio el evaluar posibles estrategias para reducir la aparición de esta complicación. En este sentido, existirían al menos tres estrategias a tener en cuenta: en primer lugar, la identificación de factores de riesgo de sangrado, en segundo lugar, evaluando el riesgo individual del sujeto mediante la aplicación de modelos de estratificación de riesgo de sangrado y, finalmente y una vez identificados los pacientes de alto riesgo, llevando a cabo un buen control de la anticoagulación y valorando el tiempo pertinente de la misma.

Cuando se analizan los factores de riesgo asociados a las complicaciones hemorrágicas mayores de la anticoagulación, se pueden agrupar en aquellos que son específicos del paciente, los relacionados con el uso concomitante de otros fármacos o el riesgo dependiente del propio tratamiento.

Se han descrito múltiples características clínicas y analíticas que condicionan un mayor riesgo de san-

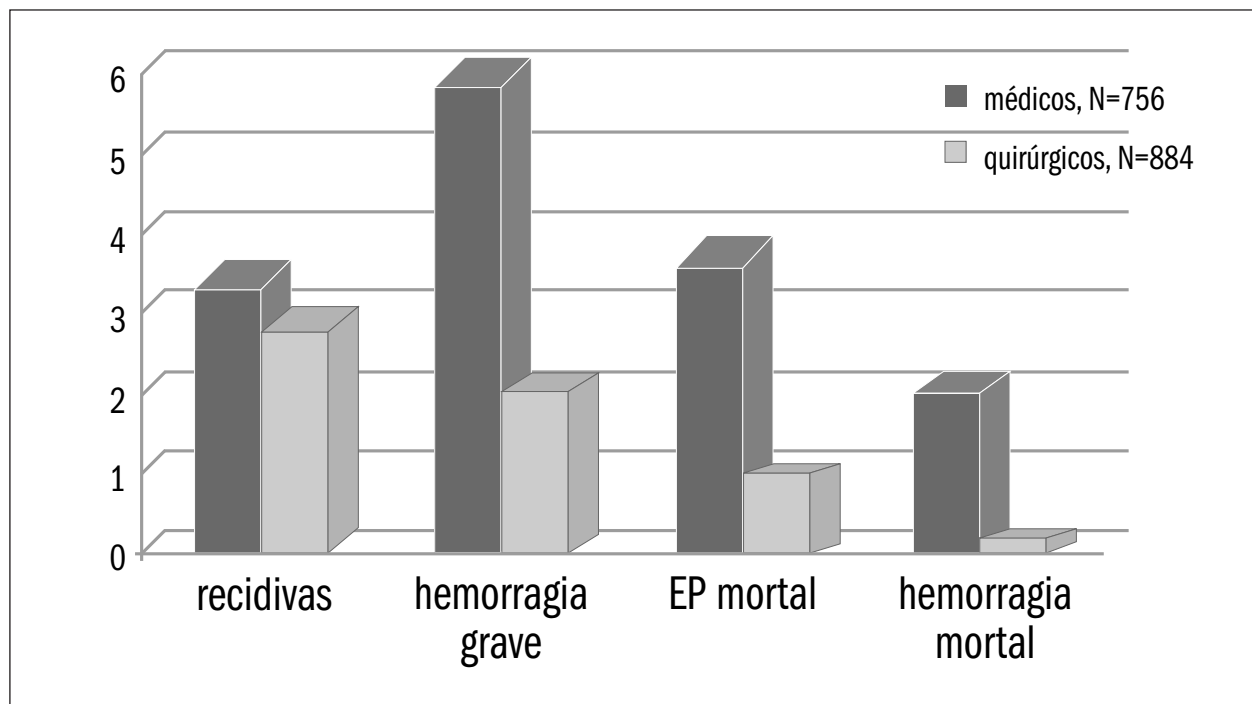


Figura 2. Comparación de la evolución entre pacientes médicos y quirúrgicos incluidos en RIETE<sup>(5)</sup>.

OR para hemorragia grave: 2,0 (1,7-5,2)

OR para EP (embolismo pulmonar) mortal : 4,1 (1,7-5,2)

OR para hemorragia mortal: 8,9 (2,0-39)

grado, y se consideran factores de riesgo dependientes del paciente. Así, por ejemplo, la edad mayor de 70 años, la insuficiencia renal, el sexo femenino, las neoplasias, el sangrado digestivo previo, el alcoholismo crónico, el antecedente de ictus y la insuficiencia cardiaca severa serían algunos de ellos.

El grupo RIETE demostró que los pacientes mayores de 80 años sangran más y se mueren más por sangrado en comparación con pacientes de grupos etarios inferiores, pero también evidenció que morían mucho más por embolia de pulmón que los más jóvenes<sup>(6)</sup>. Al analizar el subgrupo de pacientes con deterioro de la función renal más importante (FG < 30 ML/h), la incidencia de tromboembolismo fatal era de 6,6%, claramente superior a la incidencia 1,2% de sangrado fatal<sup>(7)</sup>. Otro subgrupo con mayor tendencia a presentar complicaciones hemorrágicas son los pacientes con un peso inferior a 50 kg<sup>(8)</sup>.

A partir de los datos de RIETE, se elaboró una escala predictora de sangrado (la Escala de Ruiz-Gimenez)<sup>(9)</sup>, que identificó como predictores independientes de sangrado la edad, la neoplasia, la creatinina sérica y la anemia (Tabla 1).

Por otro lado se encuentran los factores de riesgo asociados al tipo de tratamiento anticoagulante. Factores asociados con un aumento del sangrado inducido por heparina son la cirugía o el traumatismo reciente, anormalidades hemostáticas, lesiones locales como la úlcera péptica, la insuficiencia renal y/o hepática<sup>(10,11)</sup>. Mientras que factores asociados a un mayor riesgo de sangrado con ACO son la intensidad del efecto (INR > 3), la duración del tratamiento, las fluctuaciones del INR y el mal control de la coagulación.

En los últimos años se han producido diversos avances en la farmacogenética que nos muestran la existencia de pacientes portadores de determinadas variantes genéticas con mayor sensibilidad a los fármacos anticoagulantes y por tanto, un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. La disparidad en la respuesta a los anticoagulantes orales puede ser en

parte explicada por la variabilidad en el *locus* del citocromo CYP2C9, y en parte por las mutaciones producidas en el gen VKORC1. El estudio Higashi mostró que los pacientes con variante polimorfa (CYP2C9) tienen 6 veces más riesgo de tener INR > 4 y cuatro veces más riesgo de sangrado que aquellos que no lo poseen. Por tanto, se podría plantear en el futuro la incorporación de pruebas farmacogenéticas que determinen el metabolismo hepático del fármaco, y de esta manera identificar a los pacientes con predisposición a sangrar<sup>(12,13)</sup>.

El propio arsenal terapéutico con el que se cuenta para la terapia anticoagulante conlleva un riesgo de sangrado. Las heparinas, ya sea heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) inducen hemorragia por múltiples mecanismos. Inhiben la coagulación, debilitan la función plaquetaria e incrementan la permeabilidad capilar, también inducen trombopenia, aunque ésta no se considera una causa importante de sangrado. El riesgo de hemorragia por heparina según la excesiva prolongación del APTT no se encuentra bien establecido, la posibilidad de sangrado está más relacionada con la presencia de factores de riesgo clínicos que con el rango de APPT. A pesar de que el paciente se encuentre en rango de anticoagulación puede presentar evento hemorrágico adverso. Por el contrario, sí parece existir evidencia entre las dosis infraterapéuticas y la recurrencia de ETEV. También se ha encontrado relación con el método de administración de la HNF, siendo mayor el riesgo de hemorragia para la heparina intravenosa intermitente comparada con la heparina en infusión continua y subcutánea. Aunque algunos ensayos clínicos apuntan hacia que las HBPM producen menos hemorragias que la HNF para un mismo efecto antitrombótico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas<sup>(6,14)</sup>.

Existen varios aspectos a tener en cuenta en el caso del tratamiento con anticoagulantes orales, el riesgo de hemorragia es mayor al comienzo del mismo y hay una importante relación entre la intensidad del tratamiento anticoagulante y el riesgo de sangrado. Se ha visto un incremento en el número tanto de hemorragias mayores como menores de forma exponencial por encima de un INR de 3. No se ha hallado ninguna relación con el tipo de anticoagulante utilizado, pero sí con el cambio frecuente de dosis, aunque esta aseveración puede deberse a que se trate de pacientes más inestables o mal controlados que precisen esos cambios de dosificación para ajuste del INR<sup>(6,7)</sup>.

La terapia concomitante del paciente también puede aumentar la incidencia de hemorragias. La AAS y los AINE au-

Tabla 1. Factores predictores de sangrado en enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Análisis multivariante. Cohorte de ajuste: 8.662 pacientes<sup>(9)</sup>

Variabes	B	Odds ratio (IC 95%)	Valor de P
Edad > 75 años	0,54	1,7 (1,3-2,27)	0,0001
Neoplasia	0,62	1,8 (1,4-2,4)	0,0001
Anemia	0,66	1,9 (1,48-2,56)	0,0001
Creatina sérica > 1,2 mg/dL	0,91	2,5 (1,8-3,34)	0,0001

$$p = \frac{1}{1 + \exp[-4,5 - (0,5 \times \text{edad} > 75) - (0,91 \times \text{creatina} > 1,2) - (0,66 \times \text{anemia}) - (0,62 \times \text{cáncer})]}$$

mentan el efecto anticoagulante, principalmente en pacientes ancianos, en donde el riesgo de hemorragia digestiva se ve incrementado, también en aquellos que utilicen AINE no selectivos, que inhiban la COX-1 y por tanto, puedan interferir en la función plaquetaria. Este riesgo aumenta principalmente en aquellos pacientes que consuman AINE o AAS durante más de un mes, o cuando alcanzan un INR superior a cuatro<sup>(15,16)</sup>.

Con la combinación de los diferentes factores identificados, se pueden construir índices de predicción de sangrado que estimen el riesgo de hemorragia durante la terapia con anticoagulantes, y una vez identificado el paciente de mayor riesgo valorar añadir medidas preventivas adicionales como monitorización estrecha, ajustando la intensidad, el tipo, la duración de la terapia o la frecuencia de la monitorización del INR; y actuar sobre los factores de riesgo modificable.

Se han desarrollado en la literatura varias escalas o modelos de predicción de sangrado que estiman la probabilidad de padecer una hemorragia grave con el tratamiento anticoagulante para población con fibrilación auricular y para ETEV<sup>(9,17-23)</sup>. La escala clásica, denominada "Outpatient Bleeding Risk Index" desarrollada en 1989 por Landefeld<sup>(17)</sup> y validada por Beyth *et al.*<sup>(18)</sup>, deriva de una muestra de 562 pacientes ambulatorios con warfarina por diversas patologías cardíacas (prótesis valvular, fibrilación auricular). Identifica cuatro factores que se asocian a un incremento del riesgo de presentar un evento hemorrágico grave: la edad superior a 65 años, antecedentes de un sangrado digestivo previo, un ictus previo y una o más de las siguientes situaciones (infarto de miocardio reciente, hematocrito inferior a 30%, creatinina superior a 1,5 mg/dL o diabetes mellitus. Posteriormente, en 1999, Kuijer *et al.*<sup>(19)</sup> de una cohorte inicial de 241 pacientes con ETEV propuso una fórmula matemática que estratificaba el riesgo de sangrado según 3 factores predictores de sangrado:  $(1,6 \times \text{edad} > 60 \text{ años}) + (1,3 \times \text{sexo femenino}) + (2,2 \times \text{neoplasia})$  con escasa discriminación de grupo de bajo riesgo de sangrado.

El modelo desarrollado por Shireman *et al.* en el año 2006 de una cohorte de pacientes con FA dio origen a un modelo que incluyó ocho variables: edad igual o superior a 70 años, sexo, episodio de sangrado previo, episodio de sangrado durante la hospitalización, abuso de alcohol o drogas, diabetes, anemia y tratamiento con antiagregantes<sup>(23)</sup>. De las últimas escalas publicadas, ha sido la de la Ruiz-Giménez<sup>(9)</sup> a partir de datos de RIETE, que clasifica a los pacientes en tres grupos: bajo, medio o alto riesgo solamente en base a cuatro variables (edad, neoplasia, creatinina y anemia) y que ha sido validada de forma retrospectiva. Todos estos modelos aportan diferentes resultados debido a la heterogeneidad de la población

estudiada, a los criterios de definición de hemorragia mayor y a las diferencias en cuanto a la obtención de variables de predicción de riesgo y a la rapidez mostrada en la búsqueda de hemorragias<sup>(19)</sup>.

También en otros escenarios como son los pacientes con riesgo de fibrilación auricular (FA) se han establecido escalas de sangrado. Recientemente, a partir de una cohorte formada por 3.978 sujetos europeos con fibrilación auricular (FA) del EuroHeart Survey, se ha establecido una clasificación nueva y simple del riesgo de sangrado, el HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal, ACV, historia o predisposición de sangrado, INR lábil, edad avanzada [ $> 65$  años], fármacos/ alcohol simultáneamente)<sup>(20)</sup>. Parece razonable utilizar la clasificación HAS-BLED para valorar el riesgo de sangrado en pacientes con FA, teniendo en cuenta que una puntuación  $\geq 3$  indica «riesgo elevado» y que hay que tener precaución y controlar regularmente al paciente después de iniciar un tratamiento antitrombótico, ya sea con AVK o con aspirina<sup>(24)</sup>.

A partir del Registro RIETE se desarrolló una escala de riesgo de sangrado mortal en donde se identificaron 11 factores de riesgo de hemorragia mortal independientes presentes antes de comenzar la anticoagulación. Para la construcción de una escala de riesgo se asignó una puntuación a cada uno de los factores de riesgo independientes de acuerdo a los coeficientes de regresión  $\beta$  y a los *odds ratio* (OR) del análisis de regresión multivariante. Si aplicamos la escala de riesgo en el paciente observamos que el riesgo de padecer un sangrado mayor aumenta a medida que aumenta los puntos obtenidos en la escala de tal forma que aquel paciente sin ningún punto en la escala tendría un 0,09% de posibilidades de tener un sangrado y el paciente con 13 puntos de score, alcanzaría un 18% de probabilidad para tener una hemorragia durante el tratamiento. De esta manera se estratifica a los pacientes en 3 grupos: alto, medio y bajo riesgo de sangrado.

Esta escala es capaz de identificar a los pacientes que tienen más riesgo de fallecer por una hemorragia durante los primeros 3 meses de terapia y predice mejor los que pueden fallecer por hemorragia extracraneal y discrimina mejor a los que van a fallecer que a los que van a sobrevivir a un sangrado mayor. Sin embargo, se requieren estudios de validación prospectiva de estas escalas antes de que puedan realmente ser utilizadas en la práctica clínica<sup>(25)</sup> (Tabla 2 y Figura 3).

Una vez identificados los factores y establecido un modelo de estratificación, se deben adoptar medidas de prevención en aquellos pacientes que hayan sido clasificados como de alto riesgo de sangrado mediante el buen control de la anticoagulación y revisar la pertinencia de mantener el tratamiento.

El primer paso para una adecuada monitorización de la anticoagulación es el conocimiento de las características de los anticoagulantes orales. Estos fármacos poseen un estrecho margen terapéutico, una notable variabilidad farmacocinética interindividual y presentan una importante labilidad de su metabolis-

mo frente a diferentes regímenes alimenticios, modificaciones del estilo de vida o patologías concomitantes. Los dos principales factores que van determinar la efectividad y la seguridad de los fármacos antivitaminas K son la correcta intensidad en la anticoagulación y el mantenimiento del paciente dentro del rango terapéutico establecido<sup>(26)</sup>. Sin embargo, el tiempo que el paciente permanece en rango correcto de INR es del 60-70% en entornos bien controlados como los ensayos clínicos, el cual tiende a ser muy inferior en la práctica clínica<sup>(27)</sup>.

El riesgo de sangrado asociado a los nuevos anticoagulantes orales inhibidores directos del factor IIa o Xa, en condiciones de práctica clínica, está por determinar. Desde un punto de vista teórico, sus menores interacciones con otros fármacos, y su farmacocinética más predecible pueden constituir ventajas en este sentido, sin embargo, los pacientes en la práctica clínica son muy diferentes de los de los ensayos clínicos, y el nivel de seguimiento de los mismos, también menor. Habrá que esperar a tener suficiente experiencia con estos fármacos para poder conocer el riesgo de sangrado que puedan presentar en la práctica clínica habitual. Riesgo de sangrado, que comporta un potencial peligro adicional al presentar el inconveniente de

Tabla 2. Escala de predicción de hemorragia mortal. RIETE. Variables predictoras de sangrado mortal<sup>(24)</sup>.

Variables	Puntos
Cáncer ORL, pulmón, desconocida	5
Inmovilización por neoplasia	4
Sangrado previo extracraneal	3
Edad > 75 años	2
Cáncer digestivo	2
Inmovilización por demencia o ICC	2
Tiempo de protrombina alargado	2
Insuficiencia renal (Acl. Crea > 30 mL/min)	2
Anemia	2
Trombopenia	2
TVP DISTAL	-2

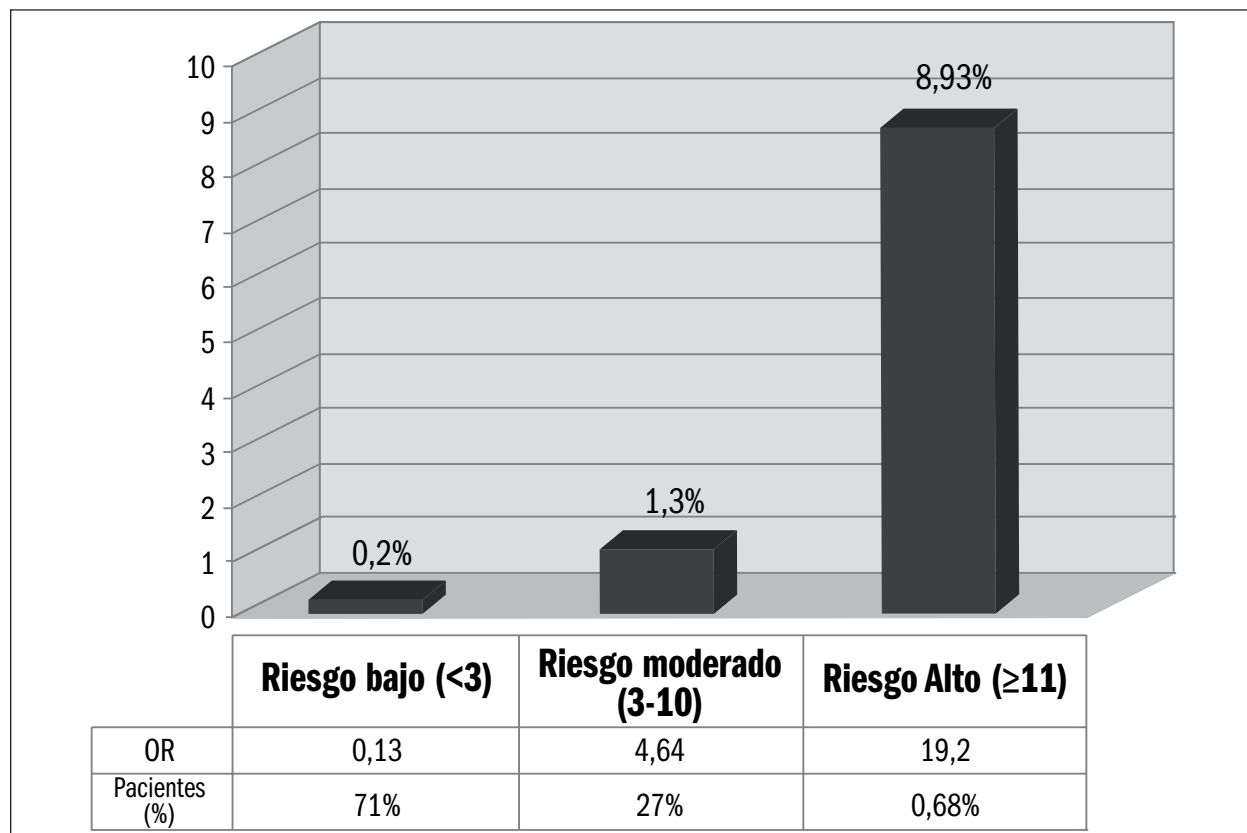


Figura 3. Incidencia de hemorragia mortal durante los 3 primeros meses de terapia.

ORL: otorrinolaringológico; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; Acl. Crea: aclaramineto de creatinina; TVP: trombosis venosa profunda.

no tener un antídoto específico en el caso de presentarse hemorragia.

El grupo RIETE observó que entre aquellos pacientes que sufrieron una hemorragia mayor, un 4,7% tenían sobredosificación de heparina no fraccionada y 23,7% se encontraban con sobredosificación de anticoagulantes orales, mientras otro 9,4% estaban bajo tratamiento con AINE o antiagregantes en el momento del sangrado mayor. Se concluyó que un tercio de las hemorragias mayores acaecidas durante el estudio podrían haber sido potencialmente prevenibles si se hubiera incidido en el control de estos parámetros.

En la actualidad, son varias las estrategias propuestas para el control de la anticoagulación. El modelo tradicional, aboga por un control centralizado en la unidad hospitalaria. Es el centro hospitalario quien valora qué pacientes por su diagnóstico y factores de riesgo son candidatos a ser transferidos al control en ambulatorio y en cuáles es aconsejable que continúen siendo vistos en el hospital. Esta selección de pacientes se haría basándose en tres parámetros fundamentales: el riesgo tromboembólico de la patología que da lugar a la indicación de la terapia anticoagulante oral (TAO), el riesgo individual de complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas que presenta cada paciente y la duración prevista para la TAO. El modelo descentralizado está basado en la aparición desde hace más de 10 años de los coagulómetros portátiles, lo que ha permitido el control del nivel de anticoagulación mediante muestras de sangre capilar y por sus reducidas dimensiones, se puede disponer de dichos aparatos tanto en el ámbito ambulatorio como domiciliario. De esta manera, una posibilidad de seguimiento sería el autocontrol por parte de pacientes o sus familiares, lo que requiere de una cuidadosa selección de los pacientes que muestren actitudes adecuadas para realizar dicho autocontrol<sup>(28)</sup>.

Por otra parte, la importante decisión de la duración de la TAO consiste en la valoración de los riesgos de recurrencia de ETEV si se suspende la anticoagulación oral frente al riesgo de hemorragia grave si se continúa con la terapia, y esto constituye una dificultad añadida puesto que se trata de un equilibrio difícil de establecer ya que son dos eventos de diferente naturaleza<sup>(29)</sup>.

En conclusión, los clínicos pueden reducir la incidencia y gravedad de las hemorragias inducidas por anticoagulantes. Es fundamental para ello, la estimación de factores de riesgo, la valoración del sangrado individual y la utilización de modelos de predicción que puedan ayudar en la toma de decisiones, como la duración del tratamiento anticoagulante. Actualmente, se dispone de estrategias de monitorización que permiten mejorar el control de la anticoagulación oral, y en los próximos años la farmacogenética y la disponibilidad de nuevos fármacos podrían facilitar el manejo del problema.

## Referencias bibliográficas

1. Noya MS, López-Fernández MF, Batlle J. Gestión del tratamiento anticoagulante oral. Situación en nuestro país. Resultados de la encuesta nacional del tratamiento anticoagulante oral. *Hematológica* 2001; 16: 255-61.
2. Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 110 (suppl 1): 10-18.
3. Linkins LA. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139 (11): 893-900.
4. Nieto JA, Cámara T, González-Higueras E, Ruiz-Giménez N, Guijarro R, Marchena PJ, Monreal M; for the RIETE Investigators. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008 Nov; 100 (5): 789-96.
5. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, Suárez C, Otero R and the RIETE Investigators. The Outcome After Treatment of Venous Thromboembolism is Different in Surgical and Acutely ill Medical Patients. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2004, 2 (11): 1892-8.
6. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JI, Suárez C, Lobo JL, Monreal M. Venous thromboembolism in very elderly patients findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006; 91(8): 1046-51.
7. Monreal M, Falgá C, Valle R, Barba R, Bosco J, Beato JL, Maestre A. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: Findings in the RIETE registry. *Am J Med* 2006; 119 (12): 1073-79.
8. Barba R, Marco J, Martín-Álvarez H, Rondón P, Fernández-Capitán C, García-Bragado F, Monreal M. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry. *J Thromb Haemost* 2005 May; 3 (5): 856-62.
9. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry *Thromb Haemost* 2008 Jul; 100 (1): 26-31.
10. Levine MN. The Seventh ACCP Conference. *Chest* 2004; Sep; 126 (3 Suppl): 287S-310S.
11. Beyth RJ. *Current Hematology Reports* 2002; 1: 41-9.
12. Higashi MK, et al. Association between CYP2C9 Genetic variants and anticoagulant-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-98.
13. D'Andrea et. al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105: 645.
14. Quinlan DL. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140 (3): 175-83.
15. Karen A Valentine, Russell D Hull. UpToDate version 13.3; 2005.
16. Knijff-Dutmer EA, et al. The influence of cyclooxygenase specificity of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding complications in concomitant coumarine users. *QJM* 2003 Jul; 96 (7): 513-20.
17. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87 (2): 144-52.
18. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-99.
19. Kuijper PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159 (5): 457-60.
20. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, Anderson J, Rodger MA. The outpatient bleed-

- ding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003; 163 (8): 917-20.
21. Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, et al. The Outpatient Bleeding Risk Index predicted major bleeding in patients taking warfarin. Bleeding Risk Index in an anticoagulation clinic. Assessment by indication and implications for care. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 1008-13.
  22. Viennet D, Cannamela A, Gonthier R. Oral anticoagulant-related hemorrhagic complications in emergency ward patients aged 75 and over: Contribution of a predictive bleeding index. *J Eur J* 2004; 17: 15-20.
  23. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130: 1390-6.
  24. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18.
  25. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Giménez N, Prandoni P, Kearon C, Monreal M, Riete investigators. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (6): 1216-22.
  26. Congreso Nacional de la SETH. Simposios 366 | hematológica 2005; 90(Supl 1).
  27. Kalra L, et al. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness *BMJ* 2000; 320: 1236-39.
  28. Beyth RJ, et al. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin: a randomized, controlled trial *Ann Intern Med* 2000; 133: 687-95.
  29. Agnelli G, Becattini C. Treatment of DVT: how long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25 (1): 37-44.

## FACTORES PRONÓSTICOS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON TEP

D. JIMÉNEZ<sup>1</sup>, R. NIETO<sup>2</sup>, L. GARCÍA<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Servicio de Neumología,

Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina

Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid)

La tromboembolia de pulmón (TEP) constituye una enfermedad con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, con diferente pronóstico y tratamiento. La hipotensión arterial se ha considerado clásicamente como el factor pronóstico más importante en la TEP<sup>(1)</sup>. El tratamiento de elección en este grupo de pacientes inestables hemodinámicamente es la fibrinólisis sistémica<sup>(2)</sup>. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con TEP se presentan con pocos síntomas. El tratamiento consiste en el uso de heparina

de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux como puente para la anticoagulación oral. La mortalidad precoz de los pacientes estables hemodinámicamente con diagnóstico de TEP oscila entre un 2 y un 8%. La identificación de un subgrupo de pacientes normotensos con peor pronóstico resulta fundamental por 3 motivos: a) se ha debatido la posibilidad de que estos pacientes se puedan beneficiar de formas más agresivas de tratamiento, como la fibrinólisis; b) los pacientes de mayor riesgo serían subsidiarios de formas de vigilancia hospitalaria intensiva; c) los pacientes de menor riesgo podrían ser tratados de forma ambulatoria.

Para la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP aguda sintomática se deberían considerar los siguientes principios:

- Para seleccionar pacientes de bajo riesgo subsidiarios de alta precoz o tratamiento ambulatorio, se deberían emplear herramientas con alto valor predictivo negativo de muerte por cualquier causa, recurrencia tromboembólica y sangrados mayores.

- Para seleccionar a pacientes estables hemodinámicamente en los que la trombolisis pudiera ser beneficiosa, se debería usar una herramienta o combinaciones de herramientas con alto valor predictivo positivo para muerte por la propia TEP.

A los efectos de esta revisión se considerarán principalmente 3 aspectos: 1) la herramienta o combinación de herramientas pronósticas para identificar a pacientes con riesgo muy bajo de complicaciones, en los que se podría considerar el tratamiento domiciliario; 2) la herramienta o combinación de herramientas para seleccionar a pacientes normotensos de riesgo intermedio, que se podrían beneficiar de tratamiento trombolítico; y 3) la reconsideración de la hipotensión arterial (de forma aislada) como indicación de tratamiento fibrinolítico para los pacientes con TEP aguda sintomática.

---

### Factores pronósticos

Los factores pronósticos más habitualmente usados en los pacientes normotensos con TEP se resumen en la Tabla 1. De manera general, estas herramientas evalúan la situación clínica y el estado de salud general del paciente, la disfunción del ventrículo derecho, la carga trombótica y el daño miocárdico.

---

### Pacientes de riesgo bajo

Aujesky *et al.*<sup>(3)</sup> derivaron un modelo pronóstico clínico [Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)] en 10.354 pacientes ingresados con el diagnóstico de TEP en 186 hospitales de Pensilvania. El modelo in-

**Tabla 1. Herramientas pronósticas para pacientes normotensos con TEP aguda sintomática**

Marcadores clínicos	Escala PESI <sup>(3)</sup> Escala PESI simplificada <sup>(4)</sup> Hiponatremia <sup>(10)</sup>
Marcadores de disfunción del ventrículo derecho	Ecocardiografía transtorácica <sup>(11)</sup> angioTC <sup>(11)</sup> BNP o NT-proBNP <sup>(11)</sup>
Marcadores de carga trombótica	TVP <sup>(6)</sup> Dímero D <sup>(12)</sup>
Marcadores de daño miocárdico	cTnI o cTnT <sup>(13)</sup> hsTnT <sup>(5)</sup> HFABP <sup>(14)</sup>

TEP: tromboembolia de pulmón; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; BNP: péptido natriurético cerebral; TVP: trombosis venosa profunda; cTnI: troponina cardiaca I; cTnT: troponina cardiaca T; hsTnT: troponina T de alta sensibilidad; HFABP: proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos.

cluye 11 parámetros clínicos en el momento de la presentación de los síntomas: edad, sexo, cáncer, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar crónica, frecuencia cardiaca  $\geq 110$ /minuto, presión arterial sistólica  $< 100$  mm Hg, frecuencia respiratoria  $\geq 30$ /minuto, temperatura  $< 36$  °C, estado mental alterado y saturación de oxígeno  $< 90\%$ . En la serie original, el 2% de los pacientes pertenecientes a las clases I y II (muy bajo y bajo riesgo) murieron, comparado con el 14% de las clases III–V (intermedio a muy alto riesgo) en los 30 días posteriores al diagnóstico de la TEP.

Jiménez *et al.* derivaron y validaron una simplificación de la escala PESI (PESIs)<sup>(4)</sup>. En una cohorte de 995 pacientes, los autores encontraron 6 variables que se asociaron de forma independiente a la mortalidad a 30 días: edad, cáncer, enfermedad cardiopulmonar crónica, taquicardia (frecuencia cardiaca  $\geq 110$ /minuto), hipoxemia (saturación de oxígeno  $< 90\%$ ), e hipotensión (presión arterial sistólica  $< 100$  mm Hg). La presencia de cualquiera de estas variables incluye a los pacientes en el grupo de alto riesgo. Esta escala fue validada por los mismos autores en una cohorte de 7.106 pacientes con TEP del registro RIETE. La escala clasificó al 36,1% de los pacientes como de bajo riesgo y la mortalidad a 30 días fue de 1,1% (intervalo confianza [IC] 95%, 0,7 a 1,5%).

En resumen, los modelos clínicos pronósticos son útiles para la selección de pacientes con bajo riesgo de complicaciones en los que se puede considerar el alta precoz o el tratamiento ambulatorio. No ha sido completamente aclarado el valor de la combinación de las escalas clínicas y los marcadores bioquímicos (particularmente el péptido natriurético cerebral [BNP] o la troponina de alta sensibilidad [hsTnT]) para la identificación de este grupo de pacientes de bajo riesgo<sup>(5)</sup>.

## Pacientes de riesgo intermedio

Jiménez *et al.* estudiaron 707 pacientes con un primer episodio de TEP a los que realizaron ecografía completa de miembros inferiores en las 48 horas posteriores al diagnóstico de TEP<sup>(6)</sup>. Los autores encontraron que los pacientes con TEP y trombosis venosa profunda (TVP) presentaron un riesgo significativamente mayor de recurrencia tromboembólica, muerte por cualquier causa y muerte por TEP que los pacientes sin TVP.

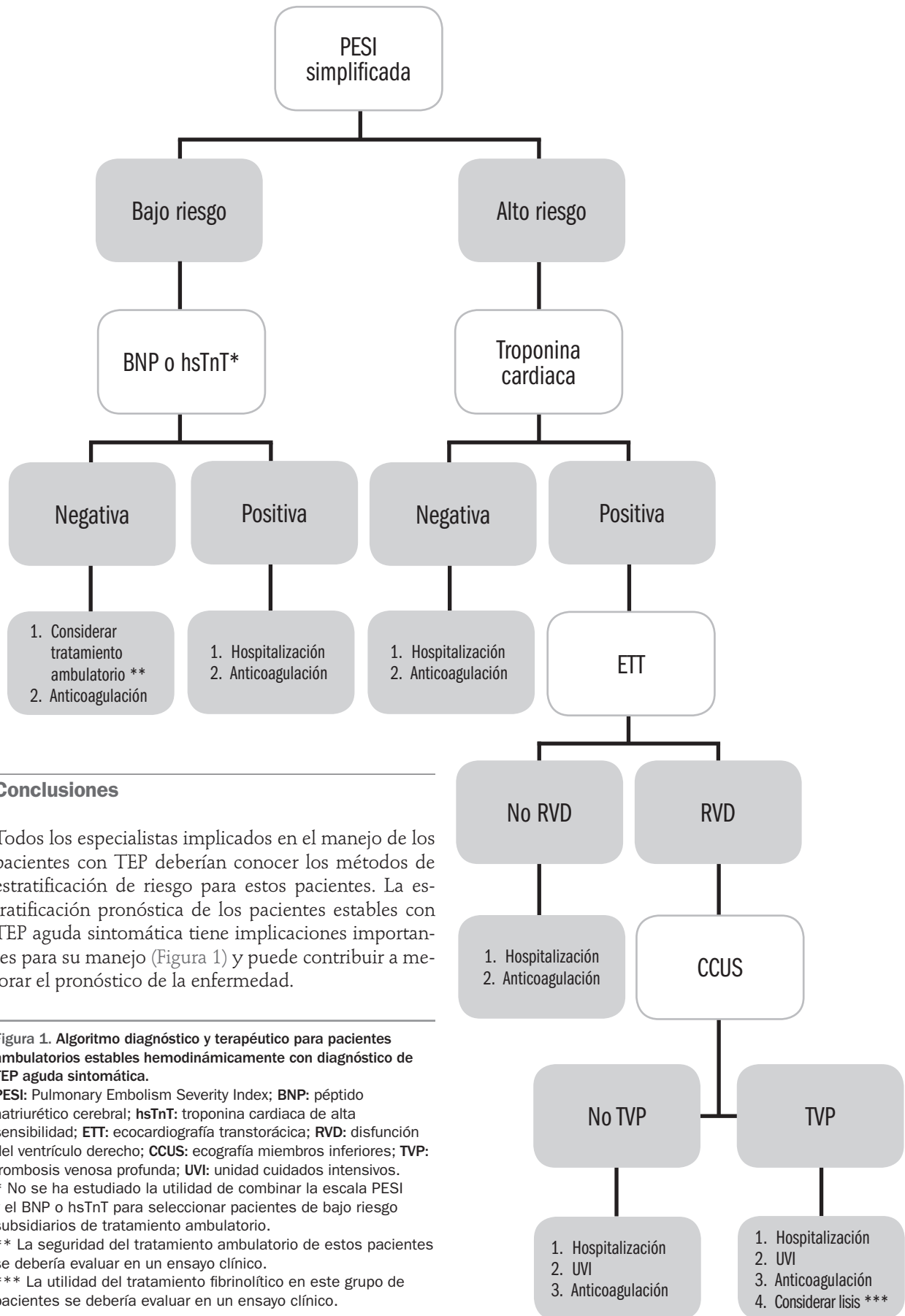
Estos resultados (confirmados en el registro RIETE) apoyan la hipótesis de que el pronóstico de los pacientes con TEP es el resultado de la combinación de la carga trombótica y de la reserva cardiopulmonar. Aquellos pacientes con peor reserva cardiopulmonar (determinada por pruebas de imagen [ecocardiografía transtorácica o angioTC de tórax] o por marcadores biológicos) y/o mayor carga trombótica (determinada por dímero D o ecografía de miembros inferiores) tolerarían peor la rotura del trombo y su embolización al lecho vascular pulmonar. Por tanto, para seleccionar pacientes estables con TEP en los que la fibrinólisis pudiera ser eficaz parece atractiva la combinación de marcadores cardiacos y marcadores de carga trombótica.

En un estudio reciente, la combinación de una determinación positiva de troponina cardiaca, la disfunción del ventrículo derecho (determinada por ecocardiografía transtorácica) y el diagnóstico de TVP aumentó el valor predictivo positivo para la muerte por TEP a un 21%<sup>(7)</sup>.

## Pacientes de riesgo alto

A pesar de que la inestabilidad hemodinámica (definida como shock cardiogénico, tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o caídas de la tensión arterial sistólica de 40 mm Hg no debidas a sepsis, hipovolemia o arritmias cardiacas) se ha considerado tradicionalmente una indicación absoluta para la fibrinólisis de los pacientes con TEP<sup>(2,8)</sup>, el valor predictivo positivo de la hipotensión para mortalidad por la propia TEP sólo fue de un 14% en el registro MAPETT<sup>(9)</sup>.

Aún más, un estudio reciente realizado en 15.944 pacientes incluidos en el registro RIETE con diagnóstico objetivo de TEP no logró demostrar que la fibrinólisis disminuyera la mortalidad de estos pacientes, ni siquiera en el subgrupo de los pacientes con hipotensión arterial. Por tanto, parece que se deben buscar subgrupos de pacientes hipotensos con TEP en los que el beneficio de la reperfusión precoz supere el riesgo de sangrado asociado al tratamiento trombolítico.



### Conclusiones

Todos los especialistas implicados en el manejo de los pacientes con TEP deberían conocer los métodos de estratificación de riesgo para estos pacientes. La estratificación pronóstica de los pacientes estables con TEP aguda sintomática tiene implicaciones importantes para su manejo (Figura 1) y puede contribuir a mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico para pacientes ambulatorios estables hemodinámicamente con diagnóstico de TEP aguda sintomática.

**PESI:** Pulmonary Embolism Severity Index; **BNP:** péptido natriurético cerebral; **hsTnT:** troponina cardiaca de alta sensibilidad; **ETT:** ecocardiografía transtorácica; **RVD:** disfunción del ventrículo derecho; **CCUS:** ecografía miembros inferiores; **TVP:** trombosis venosa profunda; **UVI:** unidad cuidados intensivos.  
 \* No se ha estudiado la utilidad de combinar la escala PESI y el BNP o hsTnT para seleccionar pacientes de bajo riesgo subsidiarios de tratamiento ambulatorio.  
 \*\* La seguridad del tratamiento ambulatorio de estos pacientes se debería evaluar en un ensayo clínico.  
 \*\*\* La utilidad del tratamiento fibrinolítico en este grupo de pacientes se debería evaluar en un ensayo clínico.

## Referencias bibliográficas

- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Lancet* 1999; 353: 1386-89.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454-45.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-6.
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383-9.
- Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010; 31: 1836-44.
- Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marín E, Aracil E, Sueiro A, Yusen R, and the RIETE investigators. Prognostic significance of concomitant deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 983-91.
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briongos S, Monreal M, Barrios V, Konstantinides S, Yusen RD. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011; 66: 75-81.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyanopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torracca L, Vachiery JL; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-315.
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosse KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-71.
- Scherz N, Labarère J, Méan M, Ibrahim SA, Fine MJ, Aujesky D. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1178-83.
- Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Duriex P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569-77.
- Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, Monreal M; RIETE Investigators. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1795-801.
- Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-33.
- Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2150-57.
- Jiménez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Br J Haematol* 2010; 151: 415-24.

## NUEVOS ANTICOAGULANTES EN EL TRATAMIENTO INICIAL Y A LARGO PLAZO DE LA ETEV

P. Domènech, E. Pina, J. Peris, E. Rosselló

Unidad de Trombosis y Hemostasia.

Hospital Universitario de Bellvitge.

Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

### Dabigatrán en el tromboembolismo venoso (TEV)

Anticoagulante de administración oral con actividad directa anti-trombina. Consigue el máximo de actividad a las 2 horas de su administración. Es eliminado por vía renal en un 80%.

La evidencia de la que dispondremos del uso de dabigatrán en el TEV procederá de 4 estudios fase III. El *RECOVER* en el tratamiento del TEV agudo ya ha sido publicado y voy a describirlo en breve. En el mismo ámbito y con un diseño igual de estudio está a punto de ser completado el *RECOVER II* (NCT00680186). Otros dos estudios en prevención secundaria del TEV han sido ya concluidos y están pendientes de comunicación: el *RESONATE* (NCT00558259) que compara dabigatrán 150 mg/12 h frente a placebo tras un periodo de tratamiento inicial de anticoagulación con AVK de 6-18 meses y con un seguimiento de 6 meses, y el *REMEDY* (NCT00329238) que compara la misma dosis de dabigatrán frente a warfarina (INR 2-3) tras un periodo de anticoagulación inicial de 3-6 meses y con un seguimiento de 6 a 36 meses. Todos los estudios se desarrollaron a doble-cego.

### Dabigatrán en el tratamiento del TEV agudo: estudio *RECOVER*<sup>(1)</sup>

Estudio randomizado doble-cego que comparó dabigatrán 150 mg bid frente a warfarina (INR 2-3) en el tratamiento del TEV (incluyendo trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) tras un periodo de anticoagulación inicial común con un anticoagulante parenteral. Dabigatrán era empezado en el momento de interrumpir la perfusión de heparina no fraccionada o cuando hubiese tocado la siguiente dosis de anticoagulante subcutáneo. La warfarina era inicia-

da el día de la randomización y se hizo una transición en base a las recomendaciones estándar. Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses. Los criterios de inclusión y exclusión se exponen en la Tabla 1.

El criterio principal de eficacia fue la combinación de TEV sintomática recurrente y muerte relacionada con el TEV. Fueron evaluados pacientes que recibieron  $\geq 1$  dosis del fármaco del estudio.

Los criterios de seguridad incluyeron las hemorragias graves, el criterio combinado de hemorragias graves y hemorragias no-graves clínicamente significativas, todas las hemorragias, los accidentes coronarios agudos y otros accidentes adversos. Fueron contabilizados los episodios hemorrágicos sufridos durante el periodo de tratamiento y 6 días más.

En la Tabla 2 se reflejan algunas características de los pacientes y de los tratamientos. Resaltar que la duración del periodo de heparinización fue igual (9 días) en los dos grupos.

Fueron incluidos en el estudio 1.274 pacientes en la rama dabigatrán y 1.265 pacientes en la warfarina. El criterio principal de eficacia (TEV recurrente + muerte relacionada) aconteció en 30 pacientes de la rama dabigatrán (2,4%) frente a 27 pacientes en la warfarina (2,1%), HR 1,10 (IC 95% 0,65-1,84) (Figura 1). Quedaba establecida pues la no inferioridad de dabigatrán frente a warfarina.

En la rama dabigatrán hubo una muerte relacionada con el TEV frente a 3 en la rama warfarina (0,1% vs. 0,2%; HR 0,33 IC 95% 0,03-3,15). No se detectaron diferencias significativas en ninguno de los criterios de eficacia evaluados. Tampoco se detectaron diferencias en la mortalidad total (1,6% vs. 1,7%, respectivamente).

En cuanto a los criterios de seguridad, no se detectaron diferencias en las hemorragias graves (1,6% y 1,9% en las ramas dabigatrán y warfarina (Figura 2) respectivamente; HR 0,82 (0,45-1,48) aunque cabe resaltar que únicamente hubo una hemorragia en órgano crítico en el grupo dabigatrán frente a 9 en el warfarina. Hubo una muerte por hemorragia en cada grupo. Sí se detectaron diferencias en la evaluación del criterio combinado hemorragia grave + no grave clínicamente relevante y en las hemorragias totales (5,6% y 16,1% vs. 8,8% y 21,9%; HR 0,63 (IC95% 0,47-0,84) y HR 0,71 (C 95% 0,59-0,85), respectivamente. Cabe resaltar que la única localización donde se detectaron más hemorragias en el grupo dabigatrán fue la gastrointestinal (53 vs. 35).

No se detectaron diferencias en los otros criterios de seguridad excepto en la dispepsia que la padecieron el 2,9% de los pacientes del grupo dabigatrán frente al 0,6% del grupo comparador ( $p < 0,001$ ). Hubo de interrumpirse el tratamiento por causa de los eventos adversos en un 7,9% y en un 6,5%, respectivamente ( $p = 0,05$ ).

Se concluye que en el tratamiento de la TVP y del EP, dabigatrán, administrado tras un periodo inicial de

Tabla 1.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TVP</li> <li>• Embolismo pulmonar</li> <li>• &gt; 18 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EP inestabilidad hemodinámica o trombolisis</li> <li>• FG &lt; 30mL/min</li> <li>• Cardiopatía isquémica inestable</li> <li>• Requerimientos antiagregación (excepto AAS &lt; 100 mg/d)</li> <li>• Duración de los síntomas &gt; 14 d</li> <li>• Otras indicaciones de anticoagulación</li> <li>• Elevado riesgo de hemorragia</li> <li>• GOT/GPT &gt; 2x</li> <li>• Esperanza de vida &lt; 6meses</li> <li>• Contraindicación heparina/contraste</li> </ul>

Tabla 2.

Características		Grupo dabigatrán (n = 1.273)	Grupo warfarina (n = 1.266)
Edad	años + DE	55,0 + 15,8	54,4 ± 16,2
	mediana	56	55
Peso	kg + DE	85,5 + 19,2	84,2 ± 18,3
	mediana	84	82
Tipo de evento TEV	TVP (%)	69,1	68,6
	EP (%)	21,2	21,4
	TVP + EP (%)	9,5	9,8
Factor de riesgo	cáncer (%)	5,0	4,5
	EDEV previa (%)	25,7	25,4
Días heparinización	mediana	9,0	9,0
	rango	7,0-12,0	7,0-12,0
Días de tratamiento		163,4 + 50,3	163,9 ± 50,2
Adherencia (%)		98,0	97,5
INR dentro de margen (%)			59,9 ± 22,9

heparinización de unos 9 días, sin monitozización, sin transiciones complejas y a dosis fija de 150 mg/12 h, es tan eficaz y algo más seguro que la warfarina.

## Rivaroxabán en el TEV

Anticoagulante de administración oral con actividad directa anti-factor Xa. Alcanza el máximo de actividad a las 3 h de su administración. En un 30% es eliminado inalterado por vía renal; un 60% es metabolizado a nivel hepático.

La evidencia de rivaroxabán en el tratamiento del TEV procederá de 3 estudios fase III. Los estudios *EINSTEIN-DVT* de tratamiento de la TVP aguda y el *EINSTEIN-EXT* de profilaxis secundaria del TEV tras un periodo previo de anticoagulación de 6-12 meses ya han sido publicados y voy a tratarlos seguidamen-

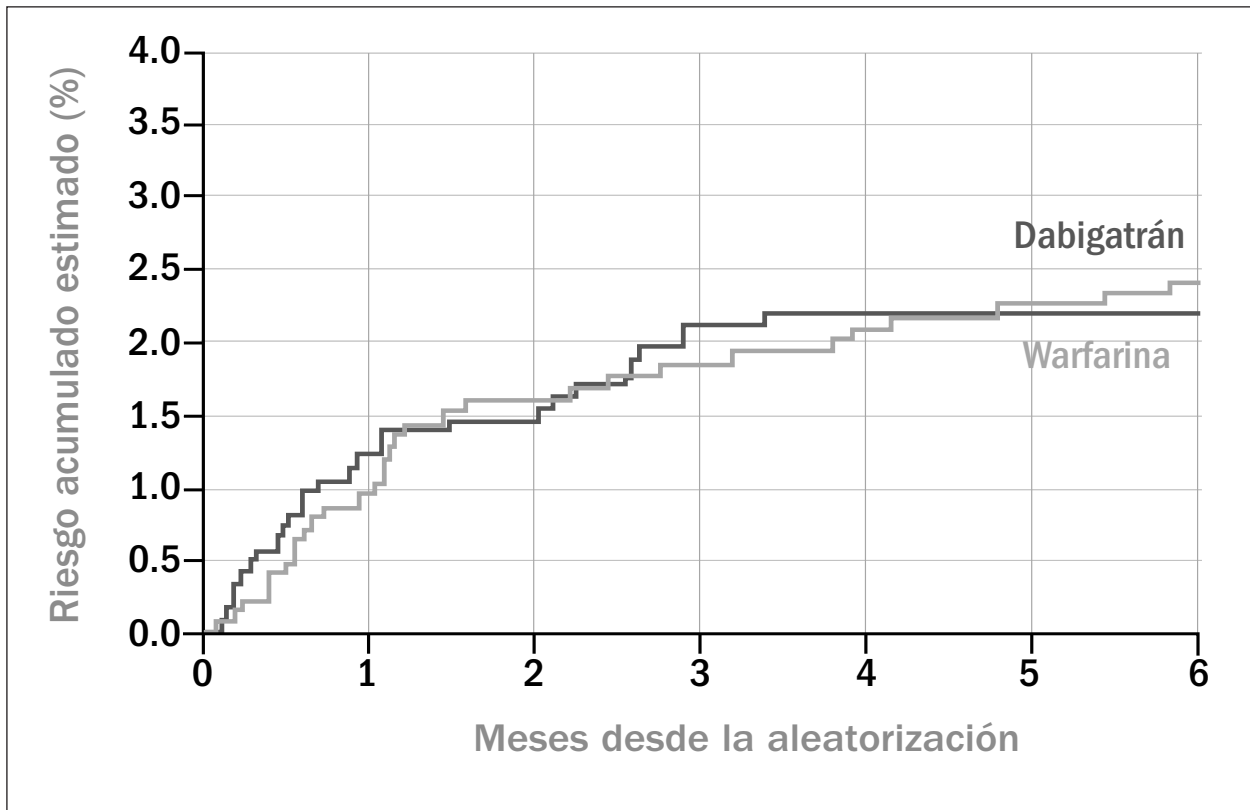


Figura 1. Riesgo acumulado de recurrencia TEV o muerte.

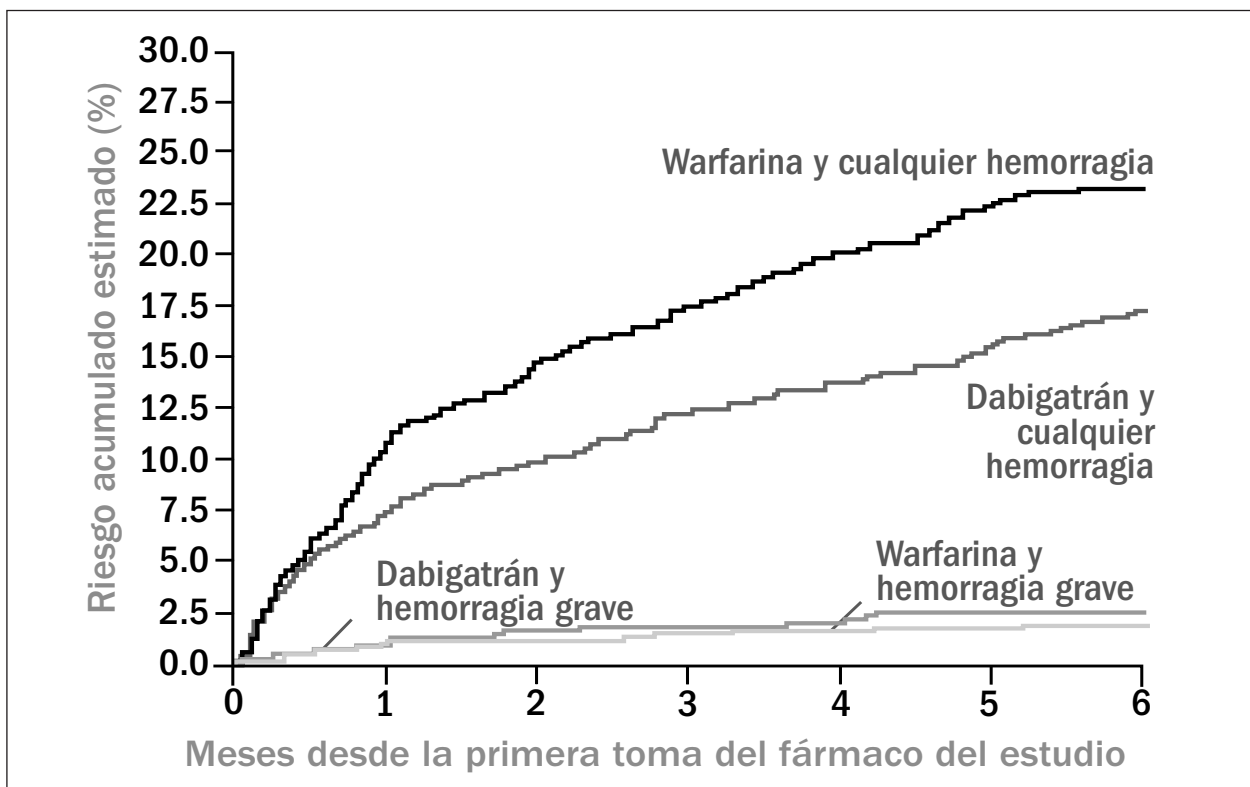


Figura 2. Riesgo acumulado de hemorragia grave y de cualquier hemorragia.

te. El *EINSTEIN-PE* de tratamiento del EP agudo con o sin TVP (NCT00439777) compara rivaroxabán frente a enoxaparina seguida de warfarina según el mismo esquema que el estudio *EINSTEIN-DVT* y se estima que será completado en octubre de 2011.

### Rivaroxabán en el tratamiento de la TVP aguda sin EP sintomático: estudio *EINSTEIN-DVT*<sup>(2)</sup>

Estudio randomizado, abierto, que compara rivaroxabán (15 mg bid 3 semanas seguidos de 20 mg qd) frente a enoxaparina seguida de un AVK según el esquema estándar. La duración del tratamiento era de 3, 6 o 12 meses. Los criterios de inclusión y de exclusión se tratan en la Tabla 3.

El criterio principal de eficacia era el TEV sintomático recurrente (TVP recurrente, EP no fatal o EP fatal). La variable principal de seguridad era la combi-

nación de hemorragia grave y no-grave clínicamente relevante. Otros parámetros de seguridad a evaluar fueron el beneficio clínico neto (variable principal de eficacia + hemorragia grave), la mortalidad global y eventos cardiovasculares entre otros.

En la Tabla 4 se exponen algunas características de los pacientes y del tratamiento.

Fueron incluidos 1.731 pacientes en la rama rivaroxabán y 1.718 pacientes en la enoxa/AVK.

En el análisis por intención de tratar el criterio principal de eficacia, el TEV recurrente, aconteció en 36 pacientes del grupo rivaroxabán (2,1%) frente a 51 pacientes del grupo enoxa/AVK (3,0%); HR 0,68 (IC 95% 0,44-1,04). Estos datos demostraban la no inferioridad y rozaban la superioridad de rivaroxabán frente a enoxa/AVK. Hubo un EP fatal en el grupo rivaroxabán y ninguno en el comparador (Figura 3).

El beneficio clínico neto (TEV recurrente + hemorragia grave) favoreció significativamente el grupo rivaroxabán (2,9% vs. 4,2%; HR 0,67 (IC 95% 0,47-0,95).

Tabla 3.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>TVP sin EP sintomático</li> <li>Edad <math>\geq</math> 18 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombectomía, filtro VCI, o uso de trombolíticos en el tratamiento del episodio de TEV actual</li> <li>Otras indicaciones de anticoagulación</li> <li>Más de 48 horas de tratamiento pre-randomización con dosis terapéuticas de anticoagulantes o más de una dosis de AVK previa a la randomización</li> <li>Filtrado glomerular <math>&lt;</math> 30 mL/min</li> <li>Hepatopatía significativa (hepatitis aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis) o ALAT <math>&gt;</math> 3x ULN</li> <li>Esperanza de vida <math>&lt;</math> 3 meses</li> <li>Sangrado activo o elevado riesgo de sangrado que contraindique el tratamiento con enoxaparina o AVK</li> <li>Presión sistólica <math>&gt;</math> 180 mmHg o diastólica <math>&gt;</math> 110 mmHg</li> <li>Posibilidad de embarazo sin medidas anticonceptivas, embarazo o lactancia</li> <li>Uso concomitante de inhibidores o potenciadores potentes del CYP3A4</li> </ul>

Tabla 4.

	Rivaroxabán (n = 1.731)	Enoxaparina/AVK (n = 1.718)
<b>Filtrado glomerular (mL/min)</b>		
<b>&lt; 50</b>	6,9	7,5
<b>50-79</b>	22,7	23,2
<b><math>\geq</math> 80</b>	68,9	68,1
<b>Factores de riesgo</b>		
<b>FR transitorio</b>	34,8	34,6
<b>Cáncer activo</b>	6,8	5,2
<b>Duración del tratamiento</b>		
<b>3 meses</b>	12,0	11,8
<b>6 meses</b>	62,6	63,0
<b>12 meses</b>	25,4	25,1
<b>Tratamiento previo (max 48 h) con HBPM o fondaparinux</b>	73,0	71,0
<b>INR dentro de margen (%)</b>		57,7%

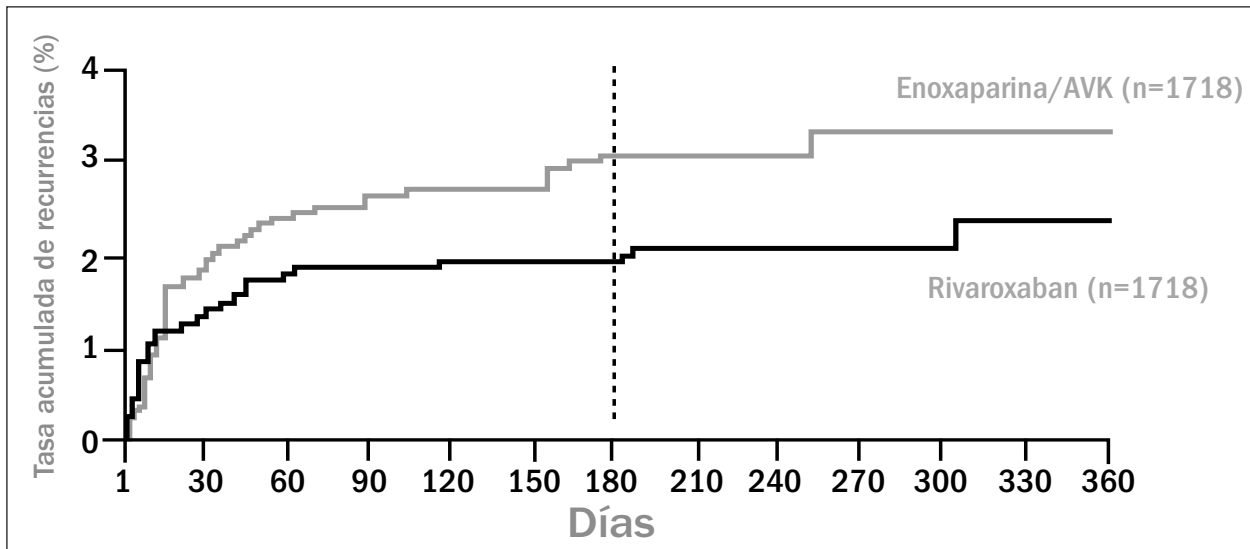


Figura 3. Eventos acumulados del criterio principal de eficacia, el TEV recurrente.

El criterio principal de seguridad (hemorragia grave + no grave clínicamente relevante) demostró similitud entre los dos grupos (8,1% vs. 8,1%; HR 0,97 (IC95% 0,76-1,22)). Las hemorragias graves acontecieron en un 0,8% de los pacientes de la rama rivaroxabán y en un 1,2% de la rama enoxa/AVK (HR 0,65 (IC95% 0,33-1,3)). Cabe señalar que en el grupo rivaroxabán únicamente hubo una muerte por hemorragia mientras que se detectaron 5 en el grupo enoxa/AVK. La mortalidad global fue del 2,2 y 2,9%, respectivamente (HR 0,67 (IC 95% 0,44-1,02) (Figura 4).

La conclusión del estudio es que rivaroxabán, administrado como único fármaco en un tratamiento íntegramente oral, a dosis de 15 mg/12 horas duran-

te 3 semanas seguido de 20 mg/día, es como mínimo tan eficaz y quizá superior a la estrategia clásica combinada de enoxaparina seguida de AVK y con un perfil de seguridad similar.

#### Rivaroxabán en la profilaxis secundaria del TEV: estudio *EINSTEIN-EXT*<sup>(2)</sup>

Estudio randomizado, doble ciego, en pacientes previamente tratados durante 6 o 12 meses con rivaroxabán o AVK por TEV, tanto TVP como EP, comparando rivaroxabán 20 mg qd vs. placebo, y con un seguimiento de 6 o 12 meses (Tabla 5).

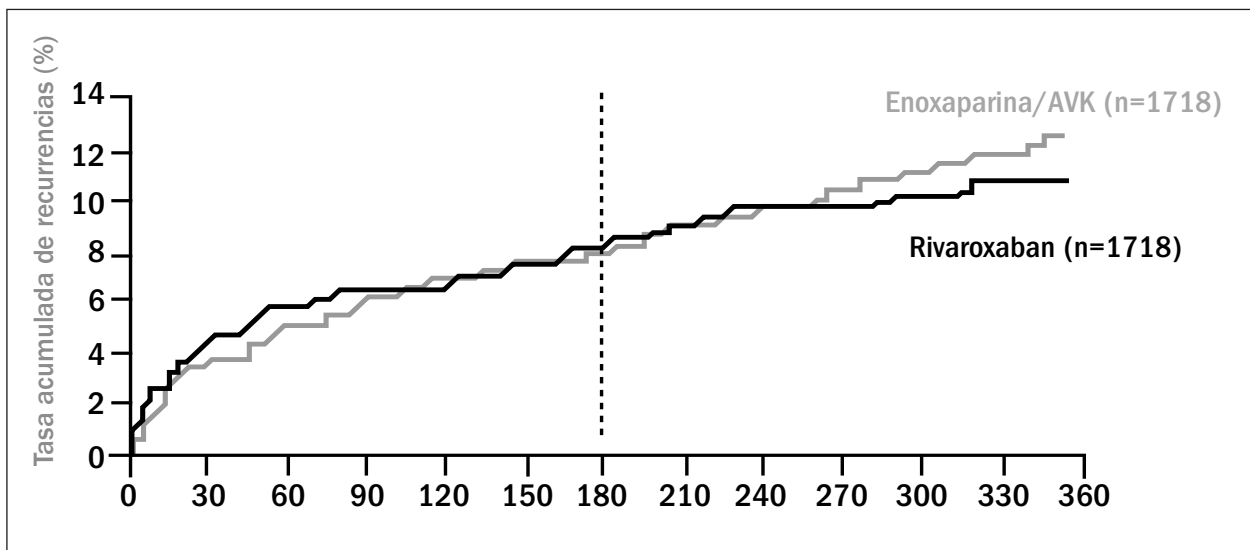


Figura 4. Eventos acumulados de la variable principal de seguridad, la combinación de hemorragias graves y hemorragias no graves clínicamente relevantes.

Tabla 5.

(%)	Rivaroxabán (n = 602)	Placebo (n = 594)
Filtrado glomerular, mL/min		
< 50	6,1	7,4
50-79	22,3	20,5
≥ 80	62,0	62,8
TEV inicial		
TVP	64,2	59,9
EP con o sin TVP	35,8	40,1
Factores de riesgo		
TVP/EP idiopático	73,1	74,2
FR transitorios	18,3	17,7
Cáncer	4,7	4,4
Antecedentes TEV	17,9	14,1
Duración del tratamiento		
Antes de la randomización (mediana)	204	206
Después de la randomización (mediana)	264	265

Los criterios de exclusión fueron similares a los del *EINSTEIN-DVT*; de hecho los pacientes procedían de las 2 ramas del citado estudio y de las del *EINSTEIN-EP*.

El criterio principal de eficacia coincidía con el del *EINSTEIN-DVT*, la recurrencia TEV, sin embargo el criterio principal de seguridad fue la hemorragia grave. De nuevo fueron evaluados el beneficio clínico neto y la mortalidad junto a otros criterios de seguridad.

En el análisis por intención de tratar, las recurrencias fueron para los grupos rivaroxabán y placebo de 1,03 y 7,1%, respectivamente (HR 0,18 (IC95% 0,09-0,39) (Figura 5). Entre las recurrencias destacan 2 EP no-fatales en el grupo rivaroxabán frente a 13 EP en el grupo placebo. Únicamente hubo un fallecido por EP, del grupo placebo. Se constataba la superioridad franca de tratar con rivaroxabán frente a no tratar.

Las hemorragias graves fueron del 0,7% y 0 en los grupos rivaroxabán y placebo respectivamente (p = 0,11). Sí se detectaron diferencias, como era de esperar, en las hemorragias no graves clínicamente relevante, con un 5,4% en el grupo rivaroxabán frente a 1,2% en el placebo. El análisis combinado de hemorragia grave y hemorragia no grave clínicamente relevante estableció una HR del grupo tratado frente al placebo de 5,19 (IC95% 2,3-11,7). No hubo muertes por hemorragia. La mortalidad global fue del 0,2% y 0,3%, respectivamente. El beneficio clínico neto (recurrencias TEV y hemorragias graves) era claramente favorable al grupo rivaroxabán (2,0% vs. 7,1%; HR 0,28 (IC 95% 0,15-0,53)

Se concluía que, en la profilaxis secundaria del TEV tras un periodo de tratamiento de 6-12 meses, la administración de rivaroxabán a dosis de 20 mg qd frente a placebo va asociada a una reducción drástica del riesgo de recurrencia con un coste aceptable en hemorragias no graves clínicamente relevantes y sin un incremento de las hemorragias graves.

### Apixabán en el TEV<sup>(3)</sup>

Anticoagulante de administración oral con actividad directa anti-factor Xa. El tiempo desde la administración hasta el pico de actividad es de 3 horas. Es eliminado por vía biliar en un 75%.

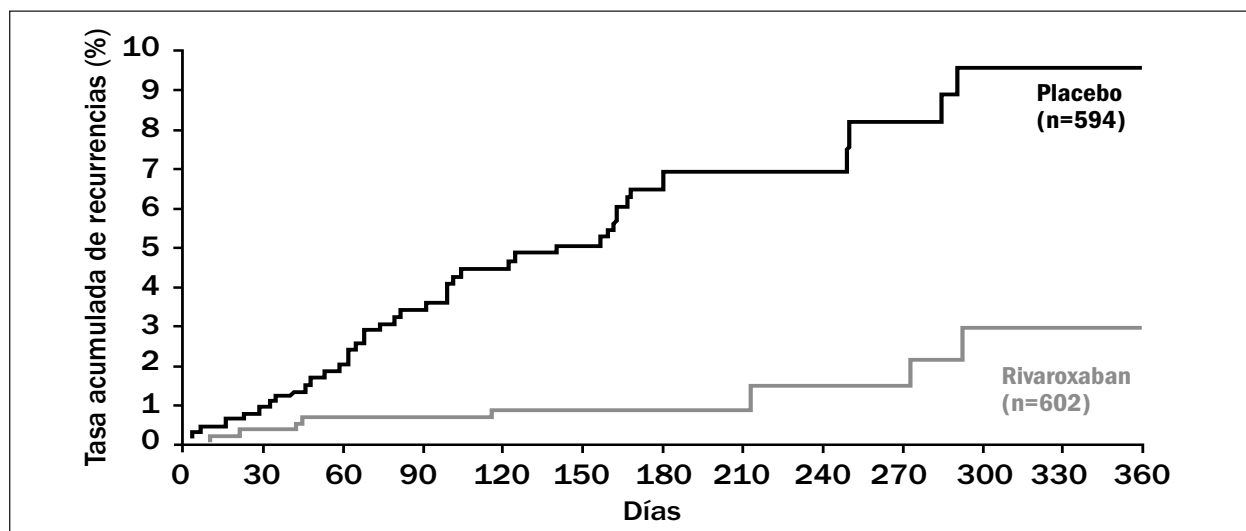


Figura 5. Eventos TEV recurrentes acumulados.

La evidencia en el tratamiento del TEV se establecerá en base a los resultados de los estudios *AMPLIFY* y *AMPLIFY-EXT*. El primero (NCT00643201) realizado en pacientes afectados de TVP o EP agudos y con un diseño doble ciego compara apixabán 10 mg bid una semana seguido de 5 mg bid durante 6 meses frente a la estrategia enoxaparina seguida de AVK. Está prevista su finalización en diciembre de 2012. El *AMPLIFY-EXT* (NCT 00633893), también de diseño doble ciego, se desarrolla sobre los pacientes que han finalizado el primer estudio y compara 3 ramas: apixabán 2,5 mg bid, apixabán 5 mg bid y placebo con un seguimiento de 12 meses. Está prevista su finalización en diciembre de 2013.

---

### Idrabiotaparinux en el TEV

Pentasacárido de vida media prolongada, con actividad indirecta anti-factor Xa diseñado para ser administrado por vía subcutánea una vez a la semana. Es eliminado íntegramente por vía renal. La presencia del residuo biotina permite que posea un antídoto de actividad inmediata que es la avidina.

La evidencia en el tratamiento del TEV se basa en dos estudios fase III con la molécula primaria (idrparinux), los *Van GOGH DVT* y *Van GOGH EP*, y dos estudios con la molécula biotinilada: el *EQUINOX* y el *CASSIOPEA*.

Los estudios *van GOGH*<sup>(4)</sup> compararon en un formato abierto idrparinux a dosis de 2,5mg/semana frente a heparina seguida de AVK. El *Van GOGH DVT* se realizó sobre pacientes con TVP aguda y el *Van GOGH-EP* en pacientes con EP. En TVP se demostró que a los 3 meses la tasa de recurrencias TEV era similar en ambos grupos (2,9% en el idrparinux vs. 3,0 en el comparador; RR 0,98 (IC 95% 0,64-1,48) y la de hemorragias clínicamente relevantes a día 92 eran del 4,5 y 7,0%, respectivamente (p = 0,004). Sin embargo, en el EP la tasa de recurrencias TEV en el grupo idrparinux a día 92 fue significativamente superior (3,4% vs. 1,6%; OR 2,14 (IC95% 1,21-3,78)).

El estudio *EQUINOX*<sup>(5)</sup> comparó idrbiotaparinux 3 mg frente a idrparinux 2,5 mg, ambas administradas 1 vez/semana en un estudio doble ciego sobre pacientes con TVP. A los 6 meses se constató la no inferioridad del primero sobre el segundo en la incidencia de recurrencias TEV (2,3% vs. 3,2%; diferencia -0,9% (IC 95% -3,4-1,4%)). Tampoco se demostraron diferencias en la tasa de hemorragia clínicamente relevante (5,2% vs. 7,3%; diferencia -2,1% (IC 95% -5,6-1,4%)). Se constataba que ambos tratamientos eran similares en eficacia y en seguridad.

El estudio *CASSIOPEA* (NCT00345618), ya terminado pero no comunicado, ha comparado, en pacientes con EP, idrbiotaparinux 3 mg/semana vs. AVK tras un tratamiento inicial común con enoxaparina y con seguimiento de 6 meses.

Cabe decir que el estudio *AMADEUS*<sup>(6)</sup> que comparaba idrparinux 2,5 mg/semana vs. AVK en la fibrilación auricular hubo de ser interrumpido tras un seguimiento medio de 11 meses por exceso de hemorragias clínicamente relevantes: 19,7/100 pacientes-años vs. 11,3 /100 pacientes años; p < 0,0001. La tasa de hemorragias intracraneales fue de 1,1/100 pacientes-años vs. 0,4 /100 pacientes-años; p = 0,014. Con posterioridad el estudio *BOREALIS-AF* (NCT 00580216) que comparaba idrbiotaparinux vs. AVK también en fibrilación auricular fue abandonado.

---

### Conclusiones

Estamos en los inicios de una revolución en el tratamiento del TEV, la primera después de que la introducción de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el tratamiento del TEV en los años 90 permitiera tratar la mayor parte de los pacientes de forma ambulatoria.

El tratamiento durante los primeros meses quizá será algo más eficaz o algo más seguro, pero fundamentalmente va a ser mucho más simple. Se podrán tratar los pacientes con un solo fármaco de administración oral desde el principio o tras un periodo de heparinización previa. En este último caso la transición de HBPM a los nuevos fármacos es muy fácil, tras la primera dosis del nuevo anticoagulante cuando tocaba dar la próxima de HBPM, sin necesidad de solapamientos.

Se liberará al paciente de la ansiedad e incomodidad que genera verse abocado los primeros días al mundo de los AVK con toda su complejidad e incertidumbres.

El tratamiento en el largo plazo también puede verse enormemente modificado, fundamentalmente en los pacientes de riesgo elevado de recurrencia, entre estos los TEV esenciales o ante factores de riesgo crónicos. Los datos procedentes de los estudios publicados en TEV agudo, en profilaxis secundaria del TEV y en fibrilación auricular apuntan a que el riesgo de hemorragia, como gran limitante de la posibilidad de ofrecer protección eficaz en el largo plazo, se va a ver significativamente reducido.

Sin embargo existen algunas dudas o aspectos críticos importantes:

- La simplificación del tratamiento del TEV y la innecesidad de monitorizar:

- ¿condicionarán un tratamiento menos riguroso de los pacientes, obviando con mayor frecuencia pruebas diagnósticas objetivas?
- ¿van a recibir los pacientes una información y formación adecuadas que les permita asumir la necesidad del rigor en el tratamiento?
- ¿van a recibir los pacientes una respuesta adecuada ante las interurrencias que presenten?
- La dosis única:
  - ¿Será realmente óptima? ¿habrá subpoblaciones tributarias de ajustes de dosis?
- La falta de antídoto:
  - ¿Cómo deberemos actuar ante las necesidades urgentes o emergentes de reversión?
  - ¿Será un factor limitante?
- Idrabiotaparinux en el tratamiento del TEV:
  - ¿queda algún espacio para una molécula de administración subcutánea 1 vez por semana y que posee antídoto?

## Referencias bibliográficas

1. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
2. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
3. Botticelli Investigators, Writing Committee, Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1313-18.
4. van Gogh Investigators, Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, Pillion G, Piovella F, Prins MH, Raskob GE. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1094-104.
5. Equinox Investigators. Efficacy and safety of once weekly subcutaneous idrabiotaparinux in the treatment of patients with symptomatic deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 92-9.
6. Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, Crijns H, Davidson BL, Halperin J, Hankey G, Levy S, Pengo V, Prandoni P, Prins MH, Tomkowski W, Torp-Pedersen C, Wyse DG. Comparison of idraparin with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 315-21.

## NUEVOS ESCENARIOS EN LA ASOCIACIÓN DE ETEV Y CÁNCER

R. LECUMBERRI, A. ALFONSO

*Servicio de Hematología.*

*Clínica Universidad de Navarra. Pamplona*

### Introducción

La asociación entre cáncer y enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es conocida desde la primitiva descripción por parte del profesor Armand Trousseau en 1865, quien, curiosamente, se autodiagnosticaría dicho síndrome dos años más tarde, falleciendo poco tiempo después por un cáncer gástrico.

En los últimos años hemos asistido a un renovado interés en el estudio de las múltiples aristas que conforman esta interesante asociación, profundizando en el conocimiento de los mecanismos que contribuyen a la aparición de un estado de hipercoagulabilidad en las enfermedades neoplásicas<sup>(1)</sup>. Hoy sabemos que la asociación entre cáncer y sistema hemostático tiene un claro carácter bidireccional: por un lado las enfermedades tumorales activan el sistema hemostático, pero al mismo tiempo el sistema hemostático parece ejercer un papel clave en mucho de los mecanismos implicados en la tumorigénesis y diseminación a distancia<sup>(2)</sup>.

Se abordan a continuación, de forma resumida, algunos de los aspectos más significativos de la asociación entre cáncer y ETEV, prestando especial atención a las novedades más relevantes de los últimos años.

### Epidemiología de la ETEV en pacientes con cáncer

Se estima que el cáncer multiplica x 4-6 veces, el riesgo de sufrir un episodio de ETEV, siendo este riesgo aún mayor en pacientes que reciben determinados tratamientos de quimioterapia<sup>(3)</sup>. Este riesgo, sin embargo, no aumenta por igual en todos los tipos de tumores. Por otra parte, es bien conocido que el pronóstico de la ETEV es peor en los pacientes con cáncer que en aquellos sin cáncer, con una mayor incidencia de recurrencia trombótica y complicaciones hemorrágicas<sup>(4)</sup>. Además, el hecho de sufrir un episodio de ETEV empeora el pronóstico de la enfermedad neoplásica, asociándose con una menor supervivencia en comparación con pacientes con cáncer pero sin ETEV<sup>(5)</sup>.

La elevada incidencia de ETEV en pacientes con cáncer exige una especial atención en la adopción precoz de las medidas profilácticas oportunas. La identificación de aquellos factores asociados con un mayor riesgo puede resultar de gran ayuda. Entre los factores que

umentan el riesgo de ETEV en los pacientes con cáncer destacan: inmovilización prolongada (especialmente durante periodos de hospitalización), cirugías, tratamientos con quimioterapia/hormonoterapia, empleo de catéteres venosos centrales o administración de eritropoyetina. El riesgo de ETEV es mayor en los primeros meses tras el diagnóstico de la enfermedad tumoral y en pacientes con enfermedad metastásica. Recientemente, se ha publicado una escala bastante simple que ayuda en la estratificación del riesgo trombotico en pacientes con cáncer que van a iniciar en tratamiento quimioterápico (Tabla 1)<sup>(6)</sup>. La combinación de dicha escala con determinados marcadores de laboratorio como el dímero-D, F1+2 o P-selectina, aún mejora la capacidad de estratificar el riesgo de ETEV<sup>(7,8)</sup>.

### Profilaxis de la ETEV en pacientes oncológicos quirúrgicos

Los pacientes sometidos a una cirugía oncológica presentan una mayor incidencia de ETEV que los no oncológicos, persistiendo el aumento del riesgo de ETEV durante varias semanas después de la cirugía.

En cirugía oncológica abdominal o pélvica (y por extensión, también en la torácica), tras los resultados de

los ensayos *ENOXACAN II*, *FAME*, y del recientemente publicado *CANBESURE*<sup>(9)</sup> se recomienda prolongar la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (dosis de alto riesgo) hasta 4 semanas tras la intervención<sup>(10)</sup>. De forma global, se puede afirmar que la prolongación de la profilaxis con HBPM se asocia con una reducción de ETEV (incluso si se consideran solo los episodios proximales) sin aumentar de forma significativa las hemorragias mayores (Tabla 2).

### Profilaxis de la ETEV en el paciente oncológico ambulatorio

En el caso de los pacientes con cáncer hospitalizados por un motivo no quirúrgico, existe una injustificable infratilización de la tromboprofilaxis, a pesar de la evidencia científica disponible. Recientemente, las guías conjuntas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomiendan que todos los pacientes con cáncer hospitalizados deberían considerarse candidatos a profilaxis antitrombótica farmacológica (básicamente con HBPM), en ausencia de hemorragia o algún otro tipo de contraindicación para la anticoagulación<sup>(11)</sup>.

Por el contrario, en el caso de los pacientes ambulatorios en tratamiento quimioterápico, por el momento, no recomiendan profilaxis rutinaria sistemática, con la excepción de los pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida o lenalidomida en combinación con corticoides u otros agentes quimioterápicos.

Con posterioridad a la publicación de dichas recomendaciones, el estudio *PROTECHT* demostró una significativa reducción en la incidencia de ETEV en 1.150 pacientes que recibían quimioterapia ambulatoria (2,0 vs. 3,9%; p = 0,02) al comparar la administración de 3.800 UI/día de nadroparina durante 4 meses frente a placebo, con una incidencia similar de complicaciones hemorrágicas en ambos grupos<sup>(12)</sup>. Es probable que las recomendaciones actuales puedan modificarse cuando se conozcan los resultados de otros

Tabla 1. Modelo predictivo para TEV asociada a quimioterapia (Adaptada de Khorana et al.<sup>(6)</sup>)

Características	Puntuación
Localización del cáncer	
Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testicular)	1
Plaquetas pre-quimioterapia > 350.000/mm <sup>3</sup>	1
Hemoglobina < 10 g/dL o empleo de agentes eritropoyéticos	1
Leucocitos pre-quimioterapia > 11.000/mm <sup>3</sup>	1
Índice masa corporal > 35 kg/m <sup>2</sup>	1

Riesgo bajo: 0 (incidencia de TEV a los 3 meses 0,3-0,8%)

Riesgo intermedio: 1-2 (incidencia de TEV a los 3 meses: 1,8-2,0%)

Riesgo alto: ≥ 3 (incidencia de TEV a los 3 meses: 6,7-7,1%)

Tabla 2. Ensayos clínicos de prolongación de la tromboprofilaxis (4 semanas vs. 1 semana) tras cirugía oncológica

Estudio (año)	Fármaco	TEV total* (profilaxis prolongada vs. estándar)	TVP proximal* (profilaxis prolongada vs. estándar)	Hemorragias mayores* (profilaxis prolongada vs. estándar)
<i>ENOXACAN II</i> (2002)	Enoxaparina 40 mg	4,8% vs. 12%	0,6% vs. 1,8%	0,4% vs. 0%
<i>FAME</i> (2006)	Dalteparina 5.000 UI	7,3% vs. 16,3%	1,8% vs. 8,0%	0,5% vs. 1,8%
<i>CANBESURE</i> (2010)	Bemiparina 3.500 UI	8,1% vs. 13,3%	0,4% vs. 4,6%	0,6% vs. 0,3%

\*Durante el periodo doble ciego

ensayos clínicos de profilaxis ambulatoria aún en marcha, que además han tenido en cuenta la escala de estratificación del riesgo de Khorana, mencionada anteriormente.

### Diagnóstico y tratamiento de la ETEV en pacientes con cáncer

Aunque el diagnóstico de la ETEV en pacientes con cáncer es en esencia similar al de los pacientes sin cáncer, hay que tener en cuenta tres factores: el reducido número de pacientes que se pueden enmarcar dentro de la categoría de baja probabilidad clínica pre-test; la muy baja especificidad del dímero-D en esta población, por lo que, aunque mantiene un valor predictivo negativo próximo al 100% su utilidad práctica es muy inferior; y que la prevalencia de ETEV en función de las categorías de PCP y del resultado del DD es siempre superior en los pacientes con cáncer. Por consiguiente, en muy pocos casos se va a poder obviar la realización de pruebas de imagen en los protocolos de diagnóstico/exclusión de la ETEV. Aunque en algún trabajo se ha valorado la posibilidad de aumentar el punto de corte del dímero-D en los pacientes con cáncer para la exclusión de la ETEV (Tabla 3), el beneficio clínico de esta actuación es cuestionable<sup>(13)</sup>.

Como se ha comentado previamente, la ETEV en pacientes con cáncer se asocia con un peor pronóstico del episodio trombotico (mayor tasa de recurrencias, complicaciones hemorrágicas y mortalidad), en comparación con pacientes sin cáncer, y al mismo tiempo, el desarrollo de un episodio trombotico empeora el pronóstico de la propia neoplasia. En la actualidad, se recomienda emplear HBPM tanto en el tratamiento inicial como en el tratamiento anticoagulante a largo plazo (al menos los primeros 6 meses), debido a un mejor perfil de eficacia-seguridad en comparación con los antagonistas de la vitamina K (AVK)<sup>(10)</sup>. Se recomienda prolongar el tratamiento más allá de los 6 meses en caso de persistir enfermedad activa, no estando definido el fármaco anticoagulante más adecuado a partir de este momento. En los pacientes con cáncer, el papel de la

trombosis residual o del dímero-D como predictores de recurrencia no ha sido suficientemente evaluado.

Un problema serio, y por desgracia no demasiado infrecuente, es el manejo de una recurrencia trombotica a pesar de una adecuada anticoagulación. Recientemente se han publicado unos resultados muy positivos con la siguiente estrategia: en caso de que el paciente estuviera recibiendo AVK, sustituir por dosis terapéuticas de HBPM; en caso de estar recibiendo HBPM, escalar un 20-25% la dosis de ésta<sup>(14)</sup>. Por otra parte, se debería individualizar la posible indicación de colocar un filtro en vena cava inferior.

En cuanto al papel de los nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la ETEV en los pacientes con cáncer, hay que destacar que el porcentaje de pacientes oncológicos incluidos en los distintos ensayos clínicos de tratamiento inicial y a largo plazo de la ETEV con dabigatrán y rivaroxabán ha sido muy reducido. Además, hay que tener en cuenta que el grupo comparador control ha sido la administración de AVK, cuando en los pacientes con cáncer las HBPM son el tratamiento actual de elección debido a su mejor perfil de eficacia-seguridad. Por tanto, lo prudente será esperar a la realización de estudios diseñados de forma específica para abordar el tratamiento de la ETEV en pacientes con cáncer.

### Efecto antitumoral de los fármacos anticoagulantes

Dado el papel que juega el sistema hemostático en el proceso de desarrollo tumoral, diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han evaluado el posible beneficio de la utilización de fármacos antitrombóticos con el objetivo de mejorar las respuestas y la supervivencia en el cáncer. En este sentido, destaca el impacto observado con la utilización de diversas HBPM, si bien el diseño de los distintos estudios ha sido muy heterogéneo<sup>(15)</sup>. Sin duda, este punto resulta de enorme interés, pero se precisan nuevos estudios antes de poder recomendar la administración de HBPM en pacientes sin ETEV con el objeto de prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer<sup>(11)</sup>. Desafortunadamente, el interés

Tabla 3. Valor predictivo de distintos puntos de corte de DD en el diagnóstico de EP en pacientes con cáncer (Adaptado de Righini M, et al.<sup>13</sup>)

Punto de corte (µg/mL)	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	Valor predictivo negativo % (IC 95%)	Valor predictivo positivo % (IC 95%)	DD < punto de corte n (%)
500	100 (93-100)	16 (11-24)	100 (82-100)	37 (29-44)	18 (11%)
600	100 (93-100)	20 (14-28)	100 (85-100)	38 (30-46)	22 (13%)
700	100 (93-100)	23 (16-31)	100 (86-100)	38 (30-47)	25 (15%)
800	100 (93-100)	28 (21-37)	100 (89-100)	40 (32-49)	31 (19%)
900	100 (93-100)	30 (22-39)	100 (89-100)	41 (32-49)	33 (20%)
1.000	96 (87-99)	37 (28-46)	98 (85-99)	42 (33-51)	42 (26%)

inicial en este campo mostrado por la industria farmacéutica parece haber menguado últimamente.

## Despistaje de cáncer oculto en pacientes con ETEV

Se sabe que tras un episodio de ETEV idiopática (esto es, sin factores de riesgo identificables) la tasa de cáncer oculto supera el 10% (especialmente en pacientes mayores de 50 años), y que el riesgo de presentar una enfermedad neoplásica está aumentado con respecto a la población general incluso a los 2 años del episodio<sup>(16)</sup>. La realización de estudios de despistaje para la detección de cáncer oculto en pacientes con TEV es motivo de controversia. Por un lado, no existe unanimidad en las exploraciones que deben formar parte de dicho estudio y, por otro lado, si bien, al menos en teoría, la realización de estos estudios se asociaría con una detección de neoplasias en estadios más precoces, ningún estudio, incluido uno recientemente publicado, hasta la fecha ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia<sup>(17,18)</sup>.

Por otra parte, en pacientes con historia previa de cáncer (con enfermedad estabilizada o en remisión) el desarrollo de un episodio de ETEV constituye un marcador de posible progresión/recidiva tumoral, indicando la necesidad de realizar una reevaluación del proceso neoplásico<sup>(19)</sup>.

## Consideraciones finales

A pesar del tiempo transcurrido desde su primera descripción, existen numerosas incógnitas alrededor del síndrome de Trousseau, tanto en el campo de la fisiopatología como en el del manejo clínico de los pacientes. Merece la pena insistir una vez más en que la ETEV constituye una enfermedad altamente prevenible, mediante la aplicación de sencillos métodos de profilaxis mecánica y/o farmacológica. Los pacientes con cáncer constituyen una población de especial riesgo, en la que se debe poner especial énfasis. La adopción de estrategias que ayuden al clínico en la toma de decisiones a este respecto (sistemas de recuerdo, alertas electrónicas, etc) puede resultar de gran ayuda<sup>(20)</sup>.

## Referencias bibliográficas

- Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-29.
- Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin and cancer. *Chest* 2003; 124: 58S-68S.
- Lecumberri R, Feliu J, Rocha E. Tromboembolia venosa en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 22-32.
- Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, Montes J, Riete investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1950-6.
- Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
- 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.
- Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377-82.
- Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4124-9.
- Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P; CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1223-9.
- Kearon C, Kahn S, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
- 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: 5490-505.
- Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al; PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 943-9.
- Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 95: 715-719.
- Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 760-5.
- Lecumberri R, Páramo JA, Rocha E. Anticoagulant treatment and survival in cancer patients. The evidence from clinical studies. *Haematologica* 2005; 90: 1258-66.
- Douketis JD, Gu C, Piccioli A, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The long-term risk of cancer in patients with a first episode of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 546-51.
- Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Rodger MA. Systematic review: The Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008; 149: 323-33.
- Van Doornaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011; 9: 79-84.
- Blanch M, Calvo M, Romera A, Pérez-Piqueras A, Riera S, Cairóls MA. ¿Es la trombosis venosa profunda un marcador de recidiva de una neoplasia? *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 529-32.
- Lecumberri R, Marqués M, Díaz-Navarraz MT, Panizo E, Toledo J, García-Mouriz A, Páramo JA. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost* 2008; 100: 699-704.