

RAUL ALTMAN,
HÉCTOR LUCAS LUCIARDI.

Tromboembolismo Venoso.

Los anticoagulantes orales de acción directa.

El delicado equilibrio entre riesgos y beneficios de la anticoagulación.
Recomendaciones terapéuticas actuales.

CÁTEDRA DE MAGISTER EN TROMBOSIS,
FACULTAD DE MEDICINA, UNT.
III^{er} CÁTEDRA DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICA,
FACULTAD DE MEDICINA, UNT.
CENTRO DE TROMBOSIS DE BUENOS AIRES.

2017

Los Anticoagulantes Orales de Acción Directa.

*Características Farmacológicas
y Farmacodinámicas.*

RAUL ALTMAN, HÉCTOR LUCAS LUCIARDI.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE CAPÍTULO.

BP	Bomba de protones
CYP450	Citocromo P450
CYP 3A4	Citocromo P 450 3A4
FA	Fibrilación auricular
Gp-P	Glicoproteína P
ACOD	Nuevos anticoagulantes de acción directa
PIVKA	Proteínas inducidas por la ausencia o inhibición de la vitamina K
RIN	Razón Internacional Normalizada - INR
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombosis venosa profunda

CONTENIDOS.

Las drogas anticoagulantes. Los Nuevos Anticoagulantes Orales de Acción Directa. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban. Dosis. Interacción de drogas. Interacción de alimentos. Monitoreo.

LAS DROGAS ANTICOAGULANTES.

Hace más de 60 años la incorporación de warfarina al arsenal terapéutico y posteriormente la de otros dicumarínicos, permitieron el tratamiento oral prolongado en la prevención y la recurrencia del tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia de pulmón) en la prevención de tromboembolismo arterial en pacientes con fibrilación auricular (FA) y otras patologías arteriales trombo-embólicas. Los muchos años de experiencia transcurridos han demostrado el beneficio de los anticoagulantes tradicionales (heparina regular no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, drogas antivitaminas K) en la prevención y tratamiento de estas entidades nosológicas.

Distintos estudios han indicado que los dicumarínicos tienen el beneficio de ser una medicación oral, con probada eficacia, ser absorbidos adecuadamente, tener un antídoto específico (administración de vitamina K) en caso de hemorragias, tener la posibilidad de discontinuar la medicación y administrar complejos protrombínicos (concentrados de Factores II, VII, IX y X) para restablecer en forma inmediata la coagulación normal, no tener efectos secundarios, tener una adecuada relación eficacia / seguridad y bajo costo.

Tienen en sentido contrario varias desventajas ya que las variaciones inter e intra-pacientes determinan respuestas poco predecibles en la práctica diaria, y como tampoco existe una relación directa dosis / respuesta requieren frecuente monitoreo de laboratorio para mantener el rango terapéutico (RIN Razón Internacional Normalizada, INR) entre 2.0-3.0 (2.0-3.5 en algunas circunstancias) lo cual, en las mejores manos no se logra en más allá del 55-65% de los pacientes y para ello es necesario contar con clínicas especializadas o frecuentes determinaciones en manos de los propios pacientes. Además, se unen a la albumina plasmática por lo cual solo una parte de la droga absorbida ejercerá el efecto anticoagulante que se incrementará por el uso de medicaciones concomitantes capaces de romper el enlace dicumarínicos /albumina, ventana terapéutica (RIN / INR) relativamente estrecha (entre 2.0-3.0 ó 2.0-3.5 según la patología en tratamiento), poseen innumerables interacciones con alimentos y medicamentos, una vida media prolongada y un lento comienzo de acción pues depende de la vida media de los Factores K dependientes que varían entre 6 horas para el Factor VII y 72 horas para el Factor II, lo cual conlleva que para obtener una terapéutica anticoagulante adecuada se requiere un período de tiempo (3 a 5 días) por lo que en situaciones agudas deberá administrarse previamente heparina para obtener una actividad anticoagulante inmediata hasta llegar a un RIN de 2.0 a 3.0 en dos determinaciones consecutivas¹.

La Razón Internacional Normalizada (RIN / INR en la denominación inglesa) se calcula a partir del tiempo de protrombina, es de fácil realización y es la prueba de elección en el control de la acción terapéutica de los dicumarínicos: es lo mejor que se tiene, pero no es lo suficientemente buena.

Los anticoagulantes como la heparina y derivados o similares se utilizan habitualmente en la prevención tromboembólica y como medicación de acción rápida y combinada con los dicumarínicos en las enfermedades tromboembólicas venosas para cubrir la acción lenta de los dicumarínicos que luego se mantendrán en tratamiento prolongado. No tienen efecto directo sobre la coagulación sino que actúan activando a la antitrombina. Por ello no son útiles en patologías donde la concentración de antitrombina está muy disminuida, especialmente en insuficiencias hepáticas severas, ya que la prevalencia del déficit de antitrombina, en la población general, es de 1/5000.

La heparina no tiene acción potenciadora sobre la antitrombina unida a la fibrina, un aspecto trascendente ya que la trombina unida a la fibrina es importante en la extensión del trombo.

La llegada de los ACODs plantea si es necesaria la heparina en la profilaxis y tratamiento inmediato del tromboembolismo venoso, ya que los ACODs tienen un pico de acción de 2-4 horas desde su ingestión. Como son medicaciones orales tendrían la ventaja de poder usarse no solo en la prevención y para el inicio del tratamiento sino reemplazando a los dicumarínicos en los tratamiento prolongados o crónicos.

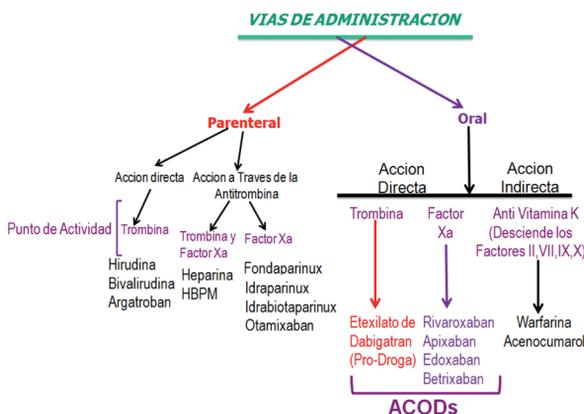


FIGURA 1. Los anticoagulantes tradicionales y modernos de acción directa o indirecta

LOS ACODs (ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA).

Como alternativa a la heparina y a los antagonistas de la vitamina K, la investigación ha puesto a disposición en el mercado farmacéutico a los llamados genéricamente Anticoagulantes Orales Directos (ACODs / DOACs en su denominación en Inglés) para

la prevención y/o tratamiento de las trombosis venosas profundas, la embolia de pulmón; en la prevención del accidente cerebrovascular isquémico o del embolismo arterial sistémico en pacientes con fibrilación auricular^{2, 3, 4, 5}.

La coagulación se pone en marcha por la injuria vascular seguida de vasoconstricción, adhesividad plaquetaria y generación de trombina a partir de los factores de contacto (vía intrínseca) o iniciada por el factor tisular (vía extrínseca).

El punto central de los 2 mecanismos es el Factor X que forma con el Factor Va y fosfolípidos, el complejo protrombinasa responsable de activar a la protrombina formando trombina (Factor IIa).

La trombina no solo transforma el fibrinógeno en fibrina sino que potencia la coagulación al activar al Factor V y al Factor VIII y por otra parte activa la proteína C, un anticoagulante natural vitamina K dependiente, que es un mecanismo fundamental de neutralización de los Factores Va y VIIIa regulando de esa forma, el mecanismo de coagulación. El déficit de proteína C determina, reconocidamente, un estado trombofílico.

Los dicumarínicos actúan inhibiendo los Factores procoagulantes II, VII, IX y X (Figura 2) además de también inhibir los anticoagulantes naturales proteína C y S y la proteína Z.

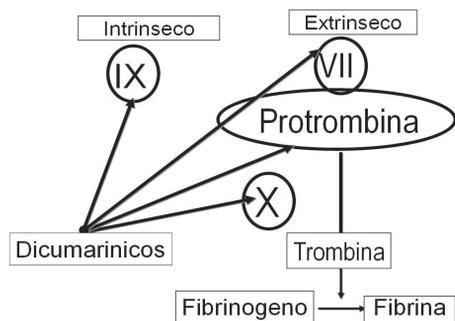


FIGURA 2.

Acción de los dicumarínicos sobre los factores pro-hemostáticos.

Todas las actividades procoagulantes e inhibitoras de estas proteínas K dependientes, disminuirán su actividad plasmática de acuerdo a sus vidas medias para encontrar en la circulación los pro-factores llamados genéricamente siguiendo a Hemker, PIVKA (Protein induced by vitamin K absence). De ahí que la acción de los dicumarínicos, que impiden la gamma carbonización de los Factores K dependientes, tendrá efecto antitrombótico después de 3-5 días, ya que si bien el Factor VII tiene una vida media corta de 6 horas, la vida media del factor II (Protrombina) es cercana a las 72 horas (Tabla 1) y la actividad de todos los factores deberá estar alrededor del 30% para obtener una adecuada anticoagulación.

TABLA 1

Vida media de los Factores K dependientes.

Factor VII	• 6 horas
Proteína C	• 6 horas
Factor X	• 24 horas
Factor IX	• 30 horas
Proteína S	• 50 horas
Factor II	• 72 horas

Los ACODs al inhibir directamente al Factor Xa, o a la trombina (*Figura 3*) tienen una acción casi inmediata sobre la coagulación, ya que el pico de acción de estos inhibidores, como puede verse en la *Tabla 2*, esta entre 2 y 3 horas desde su ingesta⁶.

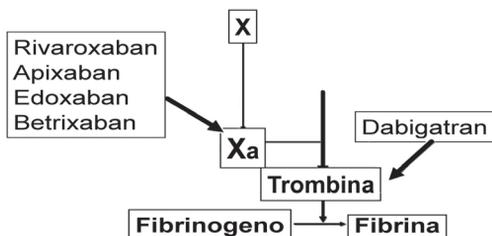
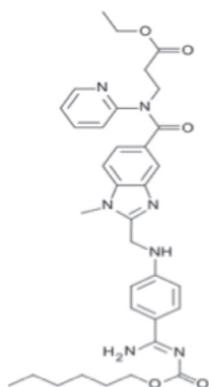


FIGURA 3.

El rivaroxaban, el apixaban, el edoxaban y el betrixaban actúan directamente sobre el Factor Xa activado tanto libre como unido a la protrombinasa. El dabigatran actúa como antitrombina directa tanto sobre la trombina libre como la unida a la fibrina.

• **Dabigatran** (*Pradaxa*® Boehringer-Ingelheim).

El etexilato de Dabigatran que no tiene actividad farmacológica, es la prodroga del dabigatran que inhibe en forma reversible los sitios activos de la trombina tanto libre como la unida a la fibrina. Se absorbe en el tracto gastrointestinal y necesita un ambiente ácido para su absorción ya que es pobremente soluble a un pH >4 por lo cual la administración conjunta con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol) que disminuyen el pH ácido del estómago pueden interferir con la biodisponibilidad del Dabigatran. Este punto es discutido basado en que la capsula que contiene un número conocido de micro gránulos de etexilato de Dabigatran está en un núcleo de ácido tartárico por lo que la absorción sería independiente del acidismo del tracto gastrointestinal y no afectado por la coadministración de inhibidores de la bomba de protones⁷. No obstante la coadministración con el pantoprazole reduce levemente el área bajo la curva y el pico de concentración del Dabigatran aunque no parecería influir grandemente en el efecto anticoagulante de la droga.



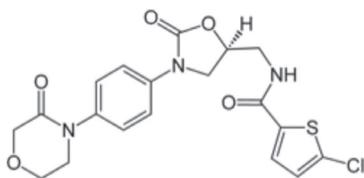
Como la biodisponibilidad es de solo el 6,5% deben administrarse dosis relativamente altas para obtener una adecuada concentración plasmática, y ello secundariamente, puede determinar concentraciones plasmáticas y por ende tener efecto anticoagulante, diferente según los niveles de absorción.

El Dabigatran inhibe a la trombina, tanto libre como la unida a la fibrina. Ello hace una enorme diferencia con los inhibidores indirectos de la trombina como la heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular que no pueden inhibir la trombina unida a la fibrina, es decir la trombina del trombo responsable de poder favorecer la extensión de la trombosis⁸.

Luego de la administración oral de la prodroga, el etexilato de Dabigatran se transforma por acción de esterasas, en su forma activa, el Dabigatran. La bioconversión del etexilato de Dabigatran a Dabigatran se completa en el hígado, y $\pm 20\%$ se conjuga con el ácido glucurónico a acyl glucuronido y es excretado por el sistema biliar. Alrededor del 80% es excretada sin cambios por el riñón, por lo que su administración está contraindicada en pacientes con falla renal (con un depuración de la creatinina ≤ 30 ml/minuto) ya que su vida media aumenta aproximadamente a 27 horas⁹ y como su efecto anticoagulante se correlaciona directamente con la concentración plasmática del Dabigatran, puede colocar al paciente con deterioro renal severo, en riesgo hemorrágico. El pico de actividad se consigue a 2 horas de su administración oral y su vida media está entre 14 y 17 horas, lo cual en teoría, permitiría administrar la medicación en 1 o 2 tomas diarias. Debido a su baja biodisponibilidad y elevada variación inter-individual, se cree que el monitoreo de la acción anticoagulante del Dabigatran es imprescindible en muchas circunstancias para prevenir hemorragia o trombosis. Dabigatran, similar a lo que se menciona para Rivaroxaban, es un sustrato para la glicoproteína-P por lo cual la administración conjunta con potentes inhibidores de esta molécula de transporte, como la quinidina, está contraindicada ya que reduce la metabolización del etexilato de Dabigatran con la acumulación del anticoagulante y consecuente potencial efecto hemorrágico. Asimismo la administración conjunta con amiodarona, aunque es un inhibidor leve de la Gp-P, aumenta 50% los niveles de Dabigatran sin afectar significativamente los de Amiodarona.

- **Rivaroxaban** (*Xarelto*® Bayer).

Rivaroxaban es un inhibidor específico directo del Factor Xa¹⁰. Posee una alta biodisponibilidad (80-100%) y el efecto inhibitor máximo se obtiene a 2 a 4 horas de su ingestión. Tiene una vida media de 5-9 horas en adultos jóvenes, pero es más prolongada entre 11-13 hs en sujetos más añosos¹¹.



Inhibe tanto la actividad endógena del Factor Xa como el unido al complejo protrombinasa que es responsable de activar al Factor II (protrombina) en trombina. Contrariamente a los inhibidores indirectos como la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular o los pentasacáridos (fondaparinux) que actúan potenciando a la antitrombina, el rivaroxaban no necesita de ningún co-factor ya que su actividad es directa sobre el Factor X activado¹².

Una molécula de Factor Xa es capaz de formar 1000 moléculas de trombina¹³ de allí que el Rivaroxaban, que no tiene la capacidad de inhibir la trombina preexistente ya formada, es en cambio, capaz de inhibir casi completamente la generación de trombina en una manera dosis dependiente.

No existe acumulación significativa después de dosis múltiples y aparentemente su concentración plasmática no es diferente en hombres y mujeres o grupos étnicos. Los productos resultantes de la metabolización del Rivaroxaban no tienen efecto sobre la coagulación.

La absorción de la droga depende de la dosis y el ayuno o ingestión de alimentos. Así se ha visto que las dosis diarias de 15 o 20 mg la absorción se realiza en forma más completa sin distinción del tipo de alimentación, cuando se administra con la comida. En cambio solo se absorbe el 66% en condiciones de ayuno. Con dosis menores, 5 mg o 10 mg, la ingestión de alimentos o el ayuno no influye en el grado de absorción.

En plasma, Rivaroxaban se une a las proteínas plasmáticas especialmente a la albúmina por lo cual no puede ser dializable, como si puede serlo el Dabigatran.

La degradación metabólica se realiza en sus 2/3 por el riñón o el hígado. Un tercio de la droga se elimina por la orina sin cambios. Rivaroxaban no debe utilizarse en pacientes con nefropatía severa con una depuración de creatinina ≤ 15 ml/minuto. También debe utilizarse con precaución en pacientes con falla hepática moderada y evitarla en sujetos hepáticos severos. Atraviesa moderadamente la barrera placentaria y el 2% pasa a la leche materna.

La metabolización se realiza de varios mecanismos: vía citocromo P450 y CYP3A4 y también por la Glicoproteína-P (Gp-P). Se ha encontrado altos niveles de expresión de Gp-P en tejidos normales de hígado, páncreas, riñón (túbulos renales), colon, yeyuno y corteza adrenal. Esto sugiere que podría tener un papel fisiológico en procesos de secreción. En tejidos tumorales se ha visto correlación entre el incremento de expresión de Gp-P y la resistencia a múltiples drogas. La Gp-P se ha caracterizada bioquímicamente como una glicoproteína de membrana plasmática que se extiende en la bicapa lipídica, la cual actúa como una bomba de membrana que activamente exporta drogas al exterior ce-

lular. En general, su función limita la exposición del organismo a una droga, excretándola a la bilis en el hígado, los túbulos renales en riñón o a la luz intestinal.

El uso de Rivaroxaban (y en general de los ACODs) con inhibidores potentes de la Gp-P, aumentan la concentración plasmática del Rivaroxaban y de los ACODs en general y, contrariamente, la administración concomitante con inductores de la Gp-P causa una disminución de las concentraciones plasmáticas por lo cual, en ambos casos, deben controlarse la actividad anticoagulante plasmática.

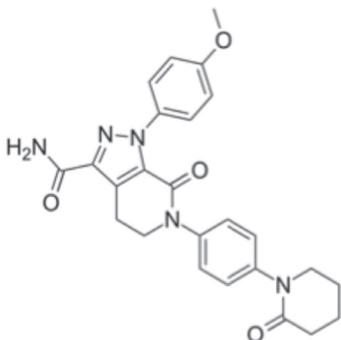
Muchas drogas que se utilizan habitualmente en medicina son inductoras o inhibidoras de la glicoproteína P y pueden modificar los niveles plasmáticos de los ACODs.

Las medicaciones inductoras que pueden modificar la respuesta de las ACOD a través de la glicoproteína P (Gp-P) entre otras están: bromocriptina, carbamazepina, colchicina, ciclosporina, dexametasona, indinavir, morfina, primidone, rifampicina, hierba de St. John, tacrolimus, fenitoina, fenobarbital. Por otra parte entre los fármacos que inhiben la Gp-P figuran amiodarona, amitriptilina, astemizol, carvedilol, claritromicina, cortisol, diltiazem, disulfiram, eritromicina, fluoperazina, jugo de arándanos, haloperidol, nifedipina, quinidina, ritonavir, simvastatina, testosterona, tacrolimus, verapamil. Como se puede comprobar, muchas de estas drogas son de uso corriente y habituales en la práctica médica.

La combinación Rivaroxaban y aspirina prolonga el tiempo de sangría, algo mas que aspirina sola, y también incrementa el tiempo de sangría prolongado por efecto del clopidogrel.

• Apixaban (*Eliquis*® Bristol Mayer Squib).

Es un inhibidor potente y selectivo del F Xa tanto libre como unido a la fibrina. Se absorbe rápidamente y alcanza su pico de actividad a 3 horas de ingerido. Posee una vida media de 8-14 horas, biodisponibilidad del 60%, y la eliminación se realiza por múltiples vías incluida la hepática a través de la metabolización por el citocromo P4503A4, el 75% es de eliminación intestinal y el 25% renal. La excreción renal es baja por lo que su empleo no tiene una contraindicación absoluta en paciente con insuficiencia renal. Hemos encontrado que, seguramente por la depuración intestinal, puede traer trastornos del ritmo del tubo digestivo molesto para los pacientes.



Debido a la ausencia de datos clínicos en pacientes con depuración de creatinina <15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda administrar Apixaban en estos pacientes. Datos clínicos limitados en enfermos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 15-29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de Apixaban aumentan en esta población de pacientes, por lo que Apixaban debe utilizarse

con precaución en enfermos con compromiso renal severo, pero como la excreción renal del Apixaban es menor que con las otras medicaciones, podría usarse en pacientes con depuración (clearance) de creatinina ≥ 15 ml/min.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se administra 2 veces al día. No se conocen interacciones con los alimentos y es probable que haya pocas interacciones con otros fármacos.

Apixaban es metabolizado mayormente por el citocromo 3A4 y es un sustrato para la glicoproteína P y la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*)^{14,15}, por lo que tratamientos concomitantes de Apixaban con inhibidores potentes de CYP3A4 estarían contraindicados.

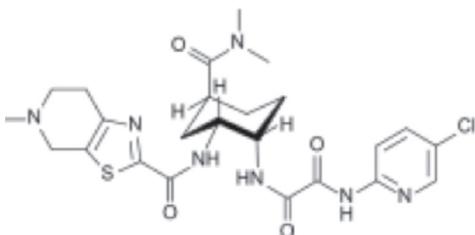
Apixaban debe reducirse a 2.5 mg 2 veces al día, en pacientes mayores de 80 años, o en aquellos con menos de 60 kg de peso. Como ya mencionáramos, las condiciones de la función renal también condicionan las dosis de Apixaban. Como para los otros ACODs se cree necesario una dosificación coágulométrica para adecuar las dosis a los valores de la coagulación. No se disponen de estudios adecuados que indiquen cuales serían los límites terapéuticos de Apixaban (algo similar sucede con los otros ACODs) utilizando una prueba coágulométrica.

• **Edoxaban** (*Tosylato de*) (*Lixiana*® *Daiichi Sankyo*).

Está disponible en Japón desde el año 2011, para la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.

Es el anticoagulante oral aprobado más recientemente por la FDA en la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor y prevención del tromboembolismo arterial en pacientes con fibrilación auricular. Se presenta en comprimidos de 30 y 60 mg que se administran 1 vez al día. El mecanismo

de acción es la inhibición directa, reversible del Factor Xa de la coagulación en forma similar a la acción del Rivaroxaban y Apixaban. Se absorbe rápidamente en el tracto digestivo y tiene una vida media de 9-11 horas. El efecto anticoagulante es rápido y alcanza el pico de acción en el plasma entre 1 y 2 horas, manteniéndose durante 24 horas. Tiene un mecanismo doble de eliminación: el 33% lo hace por el riñón y el resto por la materia fecal. El 70% se excreta sin cambios. En la metabolización del Edoxaban participan el citocromo (CYP3A4) (4%) y principalmente la glicoproteína-G por lo que tratamientos concomitantes de Edoxaban con inhibidores o activadores de este sistema enzimático puede modificar las concentraciones plasmáticas del Edoxaban y por ende su actividad tera-



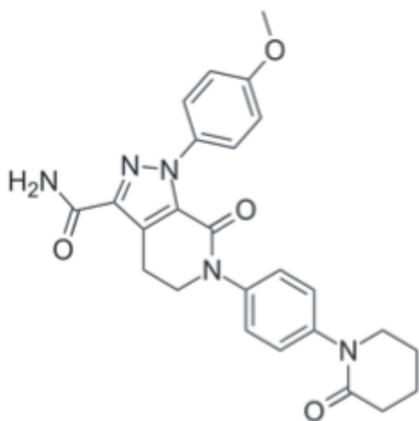
péutica. Como ejemplo, quinidina aumenta 76.7% la exposición al Edoxaban, verapamil en el 52.7%, dronaronone en 84,5%. Dosis de aspirina de 325 mg aumentan la exposición del edoxaban en un 30%, pero la dosis de 100 mg no tienen efecto.

Adicionalmente la dosis de Edoxaban debe adaptarse a la edad y al peso del paciente como se mencionara para Apixaban. Igualmente, las condiciones de la función renal también condicionan las dosis de Edoxaban¹⁶.

Los estudios indican y en el inserto que acompaña al Edoxaban (Lixiana®) se menciona que este ACOD es menos efectivo en la prevención tromboembólica en la fibrilación auricular si los pacientes tienen una depuración de creatinina >95 mL/min, por lo cual debe determinarse la función renal antes de iniciar el tratamiento con edoxaban. De acuerdo a la FDA los pacientes con una depuración de creatinina >95 mL/min tienen mayor riesgo de presentar un accidente cerebrovascular isquémico que pacientes similares tratados con warfarina. Se supone que como Edoxaban se excreta en un 50-60% por los riñones es posible que los pacientes con función renal normal tengan menor concentración de droga circulante y por ende, menor efecto inhibitor del Factor Xa. La ingestión de Edoxaban con los alimentos no modifica sustancialmente sus efectos clínicos en estudios realizados en voluntarios sanos¹⁷. En estudios de fase I el efecto anticoagulante puede ser detectado por la prolongación del tiempo de protrombina (hasta 2 veces los valores basales), el tiempo de tromboplastina parcial activado (1.3 veces los valores basales) de manera dosis dependiente¹⁸.

• **Betrixaban** (Maleato) Portola (PRT-054,021).

Betrixaban, es un nuevo inhibidor directo del Factor Xa que espera ser aprobado por la FDA (Food and Drugs Administration) de los EEUU para el uso en las mismas patologías que los otros ACOD cuya acción se centra en el Factor Xa. Desarrollado en un comienzo por Merck, que en 2011 discontinuó su investigación, que ahora desarrolla Portola¹⁹.



Efectivo en los estudios clínicos, el efecto anticoagulante se obtiene con una concentración plasmática entre 5-25 ng/mL. Tiene ciertas características especiales que lo diferencian de los otros ACOD que también inhiben al Factor Xa (Tabla 3). Principalmente tiene una excreción renal limitada lo que permitiría su uso en insuficiencia renal más avanzada que con los otros ACODs, metabolismo mínimo por el sistema del citocromo p450 y una vida media más prolongada, de 19-25 horas. Este hecho tiene características favorables

y otras menos adecuadas. La vida media mas prolongada permite una sola dosis diaria que mantiene el efecto durante 24 horas, lo que haría que su efecto anticoagulante fuera mas estable y que el olvido de una dosis no condicionaria un estado protrombótico. Ello lo diferenciaría de Rivaroxaban, con vida media mas corta y efectos que parecen ser menos efectivos al promediar las 24 horas. Por otra parte ante una hemorragia aguda o necesidad de cirugía de urgencia, la necesidad de un antídoto específico seria absolutamente necesaria. El Andexanet alfa, un factor X recombinante inactivo, podría ser efectivo en revertir el efecto anticoagulante del Betrixaban.

Adicionalmente, un pico de actividad mas prolongado (3-4 horas) haría necesario administrar adicionalmente heparina para una anticoagulación inmediata en caso de una TVP o TEP. Otra condición que los desarrolladores del producto mencionan es que el Betrixaban tienen poca afinidad con los *canales hERG*.

- *hERG* (the human *Ether-à-go-go*-Related Gene) forma la porción principal de una de las proteínas del canal iónico que conduce los iones potasio (K⁺) fuera de las células musculares del corazón. El canal hERG media la repolarización del músculo cardíaco el cual, si es inhibido puede resultar en un desorden potencialmente fatal (síndrome de QT largo). Drogas disponibles en el mercado farmacéutico, de indicación frecuente en medicina (antiarrítmicos, antipsicóticos y algunos antibióticos como las quinolonas y los macrólidos), tienen tendencia a inhibir el canal hERG y acarrear, como efecto secundario, la posibilidad de muerte súbita²⁰. No se tiene conocimiento que para los otros ACODs se haya mencionado su afinidad con el hERG. La FDA recomienda establecer la seguridad cardíaca de las drogas en la fase pre-clínica de investigación.

Las pruebas comunes de coagulación como el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activado son relativamente insensibles al efecto anticoagulante de Betrixaban. Para incrementar al doble el tiempo de protrombina se requiere una concentración de 180 ng/mL que es mucho mas elevada que las concentraciones terapéutica. No se conoce que exista al momento, inhibidores del Betrixaban que pudieran ser necesarios ante una hemorragia aguda, en una situación de trauma o en casos de cirugía de urgencia²¹.

Betrixaban como los otros ACODs, es un sustrato para la GP-P por lo que cabe esperar interacciones con inhibidores de la GP-P (p. ej. cetoconazole, amiodarona, diltiazem) los que duplican la concentración plasmática de Betrixabans. Como el 82% de la droga se excreta sin cambios por vía gastrointestinal es esperable algunos, aunque escasos efectos secundarios digestivos²².

En la *Tabla 2* se resumen las características diferenciales más importantes entre los dicumarínicos y los ACODs. El detalle de esta Tabla merece algunas apreciaciones para establecer **fortalezas y debilidades de ambos grupos de anticoagulantes**, dicumarínicos y ACODs.

TABLA 2

Comparación de algunas características farmacológicas entre dicumarínicos y los ACODs.

	DICUMARINICOS	ACODs
Inicio	Lento 48-72 hs	Rápido 2-3 hs
Dosis	Variable	Fija ?
Interacción dieta	Si	No
Interacción drogas	Muchas	Menos ?
Necesidad de Monitoreo	Si	Si !!
Vida medio	Larga	Corta
Antídoto específico	Si	Si (Dabigatran)
Excreción renal	No	25-80%
Precio	+	+++

INICIO: Un inicio lento hace necesaria una medicación adicional de efecto rápido (heparina) en caso de presentarse un TEV. Por otra parte, el olvido de una toma no condiciona falta de efecto anticoagulante con tendencia trombótica. En caso de una intervención programada o no urgente, la suspensión de un ACOD puede ser suficiente para que el efecto anticoagulante desaparezca, lo cual no sucede en los tratamientos con dicumarínicos, en quienes debería indicarse la administración de vitamina K o terapéutica sustitutiva (Complejo protrombínico). Como Betrixaban tiene una vida media mas prolongada, para ciertas situaciones como las mencionadas anteriormente, la suspensión del fármaco deberá realizarse probablemente con un lapso mayor que con los otros ACODs.

DOSIS, INTERACCIONES, MONITOREO: Los dicumarínicos tienen importantes interacciones medicamentosas y con muchos alimentos por lo cual deben controlarse asiduamente (cada 2 semanas una vez estabilizada la terapéutica) y adecuar las dosis.

En las mejores condiciones, en los centros hematológicos, los valores del RIN (INR) en rango terapéutico (*TTR-Tiempo en rango terapéutico*) no supera el 65% de las veces, punto de corte que de ser inferior al 65% implica pérdida del beneficio del efecto anticoagulante de los dicumarínicos, indicador de un pobre control de la anticoagulación²³. TTR y FIR (Frecuencia en rango) no son equivalentes y no pueden emplearse indistintamente²⁴.

El control en los ACODs, por sus condiciones farmacodinámicas y estabilidad, puede realizarse mas espaciadamente, lo que deberá determinarse según la edad del paciente, sus condiciones clínicas y la ingesta de otros fármacos ya que existen sinergismos y antagonismos entre distintas drogas que pueden modificar la concentración plasmática de los ACODs.

VIDA MEDIA: La vida media larga del efecto de los dicumarínicos, relacionada con la vida media de los Factores K-dependientes *Tabla 1* hace de ellos una terapéutica más

estable, que la vida media corta de los ACODs, donde la suspensión de una dosis normaliza rápidamente los niveles hemostáticos y, tal vez, puedan facilitar un estado protrombótico.

ANTÍDOTOS ESPECÍFICOS: La vitamina K administrada vía oral, o en forma parenteral transforma los pro-factores (llamados genéricamente PIVKA) presentes en el plasma en factores activos y tienden a normalizar la coagulación en horas. Ante una urgencia, como ya se mencionara, la infusión de complejos protrombínico normaliza de inmediato la coagulación.

Actualmente existe disponible un inhibidor específico para Dabigatran (Idarucizumab)²⁵ y estudios en fase 3, ya finalizados, mostraron que es posible neutralizar la molécula de los ACODs y con ello permitir que el Factor X deje de estar inhibido y participe normalmente del mecanismo de coagulación, normalizando la hemostasia.

EXCRECIÓN RENAL: Ninguno de los ACODs, tal vez con la excepción de Betrixaban, debe utilizarse cuando la depuración de creatinina sea menor a ≤ 15 mL/min, además Edoxaban no debería indicarse en sujetos normales con un clearance de creatinina >90 mL/min, aunque las mismas conclusiones no se aplican a Dabigatran y a Rivaroxaban cuya excreción renal es mayor a la del Edoxaban. Los dicumarínicos pueden utilizarse frente a fallas renales severas.

Ante el deterioro de la función renal se debe monitorear de cerca la tasa de filtrado glomerular por el riesgo de nefropatía relacionada con la anticoagulación y para ello se pueden utilizar distintas ecuaciones para precisar la depuración (clearance) de creatinina, una de ellas, la de Cockcroft-Gault, es una de las más utilizadas para tal fin²⁶.

$$\text{Depuración de creatinina (mL/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso en kg}}{72 \times \text{creatinina en suero (en mg/dL)}}$$

En mujeres se aplica un factor de corrección de 0.85 por su menor masa muscular.

En la *Tabla 2* describimos algunas características farmacológicas y farmacocinéticas de los dicumarínicos y las características comparativas de los ACODs.

Entre los 4 ACODs aprobados (Edoxaban aun no aprobado en Argentina ni por FDA en EEUU) actualmente para prevención y tratamiento del TEV, se advierten bastantes similitudes y algunas diferencias entre ellos (*Tabla 3*).

El etilato de Dabigatran es un prodroga que se absorbe mejor en medio ácido y tiene una baja biodisponibilidad en comparación con las otras drogas. El medio ácido en que se absorbe puede provocar trastornos gástricos y favorecer las hemorragias altas del tubo digestivo. Se liga menos a las proteínas plasmáticas, por lo que puede la hemodiálisis retirar la droga de la circulación en caso de hemorragia importante o cirugía de urgencia. La excreción renal del Dabigatran es mayor que la de los otros ACODs por lo cual está contraindicada cuando la depuración de creatinina está por debajo de 30 mL/min.

TABLA 3

Características farmacológicas y farmacodinámicas de los dicumarínicos y los ACODs.

Droga	Warfarina / Acenocumarol	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Acción	Desciende Factores II-VIII-IX-X (Proteína C, S, Z)	Anti-Factor IIa (Antitrombina)	Anti FXa	Anti FXa	Anti FXa	Anti FXa
Vida media (hs)	35-50 / 9-12	12-17	6-10	10-15	9-11	19-25
Actividad pico	Dependiente de la vida media de los factores. 3-5 días	1-2 horas	2-3 horas	1-3 horas	1-2 horas	3-4 horas
Depuración Renal	No	80%	66%	25%	50-60%	6-15% Fecal 82-89%
Excreción Fecal		82-88%	26%	47-56%	62%	82-89%
Cruza la placenta	+	+	+	+	+	
Dosis	Variable 1 x día	Fija 2 x día	Fija 1 x día	Fija 2 x día	Fija 1 x día	Fija 1 x día
Interacción con alimentos	Múltiple	No	No	No	No	No
Ligado a las proteínas plasmáticas	90-95%	35%	90%	87%	55%	60%
Substrato para la Gp-P	NO	Si**	Si**	Si**	Si**	< 1%
Interacción con drogas	Múltiples. Se metaboliza a través de la CYP450	Inhibidores CYP3A4 * Inhibidores de la BP, Gp-P**	Inhibidores CYP3A4* Gp-P**	Inhibidores CYP3A4* Gp-P**	Inhibidores CYP3A4* Gp-P**	Inhibidores Gp-P**
Biodisponibilidad	100%	6%	60-80 %	60%	62%	34%
Pro-Droga	No	SI	No	No	No	No
Necesidad de monitoreo	Si	No?	No?	No?	No?	
Potenciales pruebas del efecto anticoagulante	Tiempo de Protrombina	APTT, TT, ECT R-C?	TP, aFXa, R-C	TP, aFXa, R-C	TP?, aPTT?, aFXa?, R-C?	
Neutralización	Vitamina K	Idarucizumab	Andexanet α Complejo protrombínico?	Andexanet α Complejo protrombínico?	Aripazine (PER977)	

CYP 3A4: Citocromo P 450 3A4; **Gp-P** Glicoproteína P; **BP** Bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, etc); **APTT:** Tiempo de tromboplastina parcial activado; **aFXa:** anti Factor X activado; **ECT:** Tiempo de coagulación con ecarina * ketoconazole, macrólidos (claritromicina), inhibidores de proteasas (atazanavir). ** quinidina y rifampicina contraindicadas; amiodarona y verapamilo: reducir la dosis. R-C es el cociente de plasma normal/plasma en estudio realizados con un reactivo mezcla de veneno de serpiente Russel y fosfolípido (18). Fuera de la vitamina K y los concentrados de factores las drogas que neutralizan el efecto del dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban no están disponibles en el mercado farmacéutico.

En ese sentido, la posibilidad de utilizar Rivaroxaban o Apixaban es preferible ya que la contraindicación es absoluta cuando la depuración de creatinina es $\leq 15\text{mL/}$

min. En principio los datos publicados sobre Betrixaban, relacionados con su baja excreción renal (6-13%), inducirían a pensar que la insuficiencia renal, no sería contraindicación para su uso.

Dabigatran actúa sobre la trombina, tanto libre como con la unida a la fibrina (como se mencionó con anterioridad). Actúa como antitrombina sin necesidad de factores intermedios. Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban y Betrixaban son inhibidores directos del Factor Xa, aun cuando este formando parte del complejo protrombinasa. Según la industria farmacéutica que las produce y los estudios de fase 3, que veremos más adelante, tanto Dabigatran como Apixaban deben darse cada 12 horas, mientras que Rivaroxaban, Edoxaban y Betrixaban solo se deben administrar 1 vez al día. Ya se ha mencionado con anterioridad cierta ventaja y desventaja del Betrixaban, referida a la dosis única diaria.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO: Los pacientes tienen dificultad de mantener adherencia a la terapéutica con warfarina y ello determina la posibilidad de tratamientos inadecuados²⁷. Si los ACODs no se toman regularmente pueden ser mucho menos efectivos. En la práctica clínica la discontinuación de los ACODs puede ser igual o mayor que con warfarina y ello puede estar ligado a la falta de monitoreo, hecho que se señala como una ventaja de los nuevos anticoagulantes²⁸.

En 44772 pacientes tratados con los nuevos anticoagulantes, hubo entre 2.7 y 37% de sujetos que discontinuaron la terapéutica, y la falta de adherencia se incrementaba entre los que debían tomar la medicación 2 veces por día (*Tabla 4*).

TABLA 4

Discontinuación de la medicación en tratamiento con los ACODs.

Estudios	Brazo ACOD	Prematura	Punto primario o seguridad	No por efecto indeseable
RECOVER	Dabigatran (n=1274)	16 %	9.9 %	6.1 %
ARISTOTLE	Apixaban (n=9120)	25.3 %	12.1 %	13.2 %
EINSTEIN DVT	Rivaroxaban (n=2333)	2.3 %	1.1 %	3 %
EINSTEIN PE	Rivaroxaban (n=2419)	10.7 %	3.1 %	6.1 %

Los pacientes con afecciones cardiovasculares suelen ser tratados con varias drogas y el grado de adhesión al tratamiento puede estar ligado a la cantidad de fármacos con que son tratados²⁹. (*Tablas 5 y 6*).

Una pregunta que surge con el advenimiento de los nuevos anticoagulantes (ACODs) y que seguramente se mantendrá en el futuro con otros fármacos que se incorporen al mercado farmacéutico³⁰, es acerca de: ¿Cuál es la preferencia: un fármaco que inhiba la trombina o aquel que inhiba al Factor Xa?³¹.

TABLA 5

Eficacia del Apixaban de acuerdo a la polifarmacia (Estudio ARISTOTLE).

• Apixaban	Eventos por 100 pacientes /año			P=	NNT
Número de drogas concomitantes	0-5	6-8	≥9		
Stroke + Tromboembolismo iústémico	1.29	1.48	1.57	0.004	357
Mortalidad por cualquier causa	3-01	3.8	4.7	<0.001	59

NNT: Número necesario para tratar.

TABLA 6

Seguridad del Apixaban de acuerdo a la polifarmacia (Estudio ARISTOTLE).

	Número de drogas			NNT
Hemorragias	0-5	6-8	≥9	51
Mayores	1.91	2.46	3.88	1250
Intracrneales	0.54	0.55	0.62	147
Gastrointestinales	0.47	0.71	1.15	83
No Mayores Clínicamente Relevantes	2.09	2.47	3.30	8

NNT: Número necesario para tratar.

Nuevas drogas que disminuyan la formación de Factor XI plantearan nuevas estrategias terapéuticas^{32, 33} como sucederá con otros fármacos que surjan en el futuro en el mercado farmacéutico³⁴.

El último efecto de los anticoagulantes es disminuir la formación / generación de trombina o el bloqueo de su actividad³⁵. Ello se puede conseguir ya sea actuando directamente sobre la trombina o bloqueando la acción del Factor Xa y con ello disminuir la formación de trombina.

La trombina ejerce diferentes acciones, algunas directas como las transformaciones del fibrinógeno en fibrina, del Factor XIII a Factor XIIIa, de los factores V y VIII de la coagulación a su forma activa; o acciones indirectas como inhibir los Factores Va y VIIIa a través de la activación del sistema de la proteína C-proteína S-trombomodulina constituyéndose entonces la proteína C en una proteína imprescindible por su acción reguladora como inhibidor natural de la coagulación. Además la trombina es una potente agonista plaquetario, inhibe la fibrinólisis a través del TAFI (*thrombin activateable fibrinolysis inhibitor*) y promueve la inflamación. Es decir que al inhibir la trombina se está modificando, sin conocer bien, el balance final entre factores protrombóticos y factores anti-trombóticos incluida la inhibición de la función plaquetaria activada por la trombina.

Existiría para el caso del Dabigatrán, una acción paradójica de mismo, al promover el desarrollo de trombosis coronarias. Algunos estudios muestran que dosis bajas de Dabigatran pueden incrementar la formación de trombina y favorecer el estado de hipercoagulabilidad probablemente al inhibir la vía de la proteína C (acción que no tendría el Rivaroxaban)³⁶ con una tendencia de los pacientes a presentar infarto de miocardio, efecto paradójico este mencionado para una droga anticoagulante.

Surge entonces el interrogante hasta donde debemos disminuir o bloquear la trombina para prevenir la formación de trombos, también si la excesiva o deficiente formación / neutralización puede determinar la falla de activación del sistema de la proteína C y con ello cierta tendencia protrombótica. Si se toma el ejemplo de los dicumarínicos, no es necesario sino un bloqueo parcial de la formación de trombina para mantener los pacientes en protección antitrombótica.

El estudio RE-LY y el meta-análisis de Uchino y Hernández ³⁷ mostraron el riesgo de los pacientes tratados con Dabigatrán de presentar eventos coronarios agudos. Tal vez la neutralización de la trombina libre y la unida a la fibrina, en el momento del cuadro agudo, pudiera ser de beneficio adicional en la prevención de la trombosis.

Por otra parte la inhibición del Factor Xa, responsable de la generación de 1000 moléculas de Factor II (trombina) necesitaría menores dosis del fármaco y actuaría en una fase más temprana de la coagulación ya que en comparación equimolar el Factor-Xa es más trombogénico que la trombina, por lo que la inhibición temprana del mecanismo de la coagulación pudiera tener mayor y más favorable potencial antitrombótico. Adicionalmente no se han descrito complicaciones coronarias por el uso de Rivaroxabán.

El FXa tiene limitadas funciones, por lo que su inhibición específica no altera otros elementos de la hemostasia salvo la cantidad de trombina generada y la prolongación de la fase de latencia en la formación de trombina, de una manera dosis dependiente, similar a los que ocurre con los dicumarínicos.

La posibilidad de complicaciones hemorrágicas puede ser un factor adicional dentro de las diferencias. En un meta-análisis reciente los nuevos anticoagulantes orales están asociados con una reducción en el riesgo de hemorragias cerebrales, cuando se emplean en la prevención de accidentes tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular³⁸. Si bien los ACODs disminuyen el riesgo con respecto a los dicumarínicos, no existen diferencias significativas entre ellos y son de elección en pacientes con riesgo de hemorragias cerebral.

A pesar de los pros y contras de cada droga, se puede sostener razonablemente que los ACODs solo serán eficaces y seguros cuando haya una prueba de laboratorio adecuada para controlar sus efectos anticoagulantes³⁹.

Al adoptar las conclusiones sobre eficacia-seguridad de los ACODs⁴⁰, por el análisis de los estudios publicados, se debe tener presente que resultan de comparaciones

indirectas con valor relativo y con opiniones divididas, según los grupos que estuvieron a cargo de los estudios con los diferentes fármacos⁴¹. No es posible definir la superioridad de un fármaco sobre los demás al no haber estudios que determinen directamente los niveles de prevención y de complicaciones hemorrágicas entre ellos, situación difícil de realizar por las potenciales implicancias económicas que tendría para la industria farmacéutica que manufactura cada producto, una comparación directa “cabeza a cabeza”⁴².

¿Porque hablar de “*la batalla de los nuevos anticoagulantes orales*”?⁴³. Tener una idea del impacto económico que representan estas nuevas drogas, si bien no es un dato estrictamente científico, puede ser de interés para el lector: En un informe reciente las ventas de los ACODs en Estados Unidos, Alemania, Francia, Italia, España, Gran Bretaña y Japón totalizaron, hasta hace 2 años, 3.4 billones de dólares y se espera un incremento de hasta 8.6 billones de dólares para el año 2020 cuando se ocurrirá una disminución por la llegada al mercado farmacéutico de versiones genéricas de Dabigatran (Pradaxa) y de Rivaroxaban (Xarelto), al vencer sus patentes.

REFERENCIAS.

1. 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: 454S-545S.
2. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al; ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* **2009**; 374: 29-38.
3. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* **2010**; 104: 633-41.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **2009**; 361: 1139-51.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* **2011**; 365: 883-91.
6. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clinical Pharmacokinetics* **2009**; 48: 1-22.
7. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* **2008**; 47: 47-59.
8. Hankey GJ. Dabigatran Etexilata A New Oral Thrombin Inhibitor. *Circulation* **2011**; 123: 1436-50.
9. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* **2010**, 49: 259-68.
10. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-([(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Med Chem* **2005**; 48: 5900-8.
11. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, et al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clinical Pharmacokinetics* **2014**; 53: 1-16.
12. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—compared with other anticoagulants. *Thromb Res* **2011**; 127: 497-504.

13. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost* **2003**; 1: 1504-14.
14. Ward Ch, Conner G, Donnan G, et al. Practical management of patients on apixaban: a consensus guide. *Thromb J* **2013**; 11: 27.
15. Xia CQ, Yang JJ, Gan LS. Breast cancer resistance protein in pharmacokinetics and drug–drug interactions *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* **2005**; 1 (4): 595-611.
16. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **2010**; 50: 743-53.
17. Mendell J, Tachibana M, Shi M, et al. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **2011**; 51: 687-94.
18. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs* **2011**; 71: 1503-26.
19. Zhang P, Huang W, Wang L, et al. Discovery of betrixaban (PRT054021), N-(5-chloropyridin-2-yl)-2-(4-(N,N-dimethylcarbamimidoyl)benzamido)-5-methoxybenzamide, a highly potent, selective, and orally efficacious factor Xa inhibitor». *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**; 19: 2179-85.
20. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. «hERG potassium channels and cardiac arrhythmia». *Nature* 2006; 440: 463-9.
21. Sinha U, Edwards ST, Wong PW, et al. Antithrombotic activity of PRT54021, a potent oral direct factor Xa inhibitor, can be monitored using a novel prothrombinase inhibition bioassay. *Blood* **2006**; 108 (11): 272A-A.
22. Chan NC, Bhagirath V, Eikelboom JW. Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Vascular Health and Risk Management* **2015**; 11: 343-51.
23. Connolly S, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* **2008**; 118 (20): 2029-37.
24. Fitzmaurice DA, Accetta G, Haas S, et al. Comparison of international normalized ratio audit parameters in patients enrolled in GARFIELD-AF and treated with vitamin K antagonists. *Br J Haematol* **2016**; 174 (4): 610-23.
25. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full cohort analysis. *N Engl J Med* **2017**; Jul 11. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. [Epub ahead of print].
26. Luciaridi H, Cabrera JC, Altman R. Anticoagulantes y riesgo de nefropatía. Riesgo oculto de los anticoagulantes?. *Rev Fed Arg Cariol* **2016**; 45 (3): 114-6.
27. Kimmel SE, Chen Z, Price M; et al The Influence of Patient adherence on anticoagulation control with warfarin. Results from the International Normalized Ratio adherence and genetics (IN-RANGE) study. *Arch Intern Med* **2007**; 167: 229-23.
28. Rodríguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: A reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost* **2013**; 11: 390-4.
29. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* **2016**; 353: i2868.
30. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* **2010**; 121: 1523-32.
31. Aasel J. Factor-Xa or thrombin: is factor-Xa a better target? *J Thromb Haemost* **2007**; 5 (Suppl.1): 60-6.
32. Büller HR, Bethune C, Bhanor S, et al; FXI-ASO TKA Investigators. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* **2015**; 372 (3): 232-40.
33. Zhang H, Lowenberg EC, Crosby JR, et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood* **2010**; 116: 4684-92.
34. Geddings JE; Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thrombos Haemost* **2014**; 111: 570-4.
35. Altman R, Scazziota A, Herrera L, et al. Relationship between thrombin generation and international normalized ratio in patients receiving oral vitamin K antagonist therapy. *J Thromb Haemost* **2007**; 5: 1552-69
36. Perzborn E, Heitmeier S, Buethorn U, et al. Direct thrombin inhibitors, but not the direct factor Xa inhibitor rivaroxaban, increase tissue factor-induced hypercoagulability in vitro and in vivo. *J Thromb Haemost* **2014**; 12: 1054-65.
37. Uchino K; Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **2012**; 172: 397-402.
38. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G; et al. New Oral Anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: Traditional and bayesian meta-analysis and mixed treatment. Comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* **2013**; 70: 1486-90.

39. Altman R, Gonzalez CD. Simple and rapid assay for effect of the new oral anticoagulant (NOAC) Rivaroxaban: preliminary results support further tests with all NOACs. *Thromb J* **2014**; 12: 6.
40. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, et al.. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* **2012**; 107: 584-9.
41. Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **2012**; 60: 738-46.
42. Harenberg J, Marx S, Diener HC, et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol* **2012**; 31: 330-9.
43. Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thromb J* **2011**; 9: 12.

Epidemiología y fisiopatología del tromboembolismo venoso.

RAUL ALTMAN, HÉCTOR LUCAS LUCIARDI.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE CAPÍTULO.

HBPM:	Heparina regular no fraccionada.
NACO:	Nuevos anticoagulantes orales.
ACODs	Anticoagulantes orales de acción directa.
SPT:	Síndrome post-trombótico.
ETEV:	Enfermedad tromboembólica venosa.
TEV:	Tromboembolismo venoso.
TEP:	Tromboembolismo pulmonar.
TVP:	Trombosis venosa profunda.

CONTENIDOS.

Epidemiología del TEV - Factores de Riesgo - Diagnóstico de TEV - Fisiopatología del TEV - Tipos de Trombos - Complicaciones - TEV en situaciones especiales (Sepsis - Embolias paradójicas - Viajes prolongados - Trombosis de miembros superiores - Trombosis de venas superficiales - S. posttrombótico - Recurrencia del TEV.

El concepto de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). Esta patología es el resultado del pasaje de un trombo que se desprende, en la mayoría de los casos (90%), del sistema venoso de los miembros inferiores e impacta en el árbol circulatorio pulmonar provocando sintomatología clínica moderada o severa, o resulta en fallos hemodinámicos graves como el shock cardiogénico que puede provocar la muerte súbita del paciente. En otras circunstancias, en alrededor del 10% de los casos, los trombos se pueden originar en las venas pélvicas, renales y cavidades cardíacas. Si bien se pueden presentar trombosis espontáneas, en ocasiones pueden ocurrir procesos trombóticos originados en los miembros superiores, con un incremento creciente (4-10%), como complicación del implante de marcapasos, colocación de catéteres centrales para la administración de quimioterapia, o por el uso de distintas vías en pacientes con enfermedades malignas^{1,2} con una mortalidad estimada de 0.4% en el primer mes³.

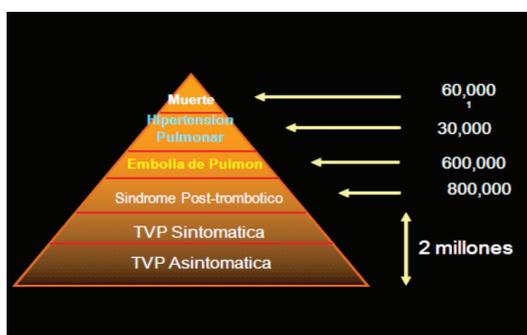


FIGURA 1.
Frecuencia de la ETEV y sus complicaciones.

Desde el punto de vista epidemiológico, estadísticas de otros países muestran que en EE.UU. se estima que la TVP sintomática se presenta en casi 145 casos /100.000 habitantes y se registran entre 500.000 y 630.000 casos /año de TEP con una mortalidad de 2 al 10% (*Figura 1*), con una mortalidad global de alrededor de 200.000 casos al año (32%), como lo publicó Dalen en 1975⁴. En España se estiman 100.000 nuevos casos de TEP al año y cerca de 32.000 muertes anuales⁵. Anderson y col⁶, y Bick⁷ estiman que en EEUU se producen cerca de 250.000-300.000 casos de TVP al año, de las cuales el 32% desarrollan TEP. (*Figura 2*).

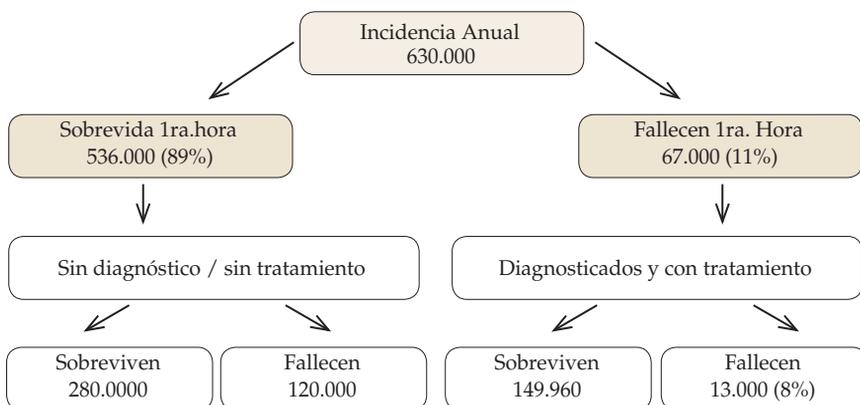


FIGURA 2.

Incidencia de TEP y sus complicaciones en EE.UU.

Cuando se toman los valores indicados por las estadísticas americanas y los extrapolamos a la población de Argentina, las cifras podrían ubicarse en alrededor de 58.000 casos anuales de TVP, 50.000 de embolia de pulmón y 34.000 casos anuales de tromboembolismo pulmonar fatales⁸. Todos estos datos destacan la importancia de la ETEV en la patología médica.

Un punto de no menor importancia es la sobrevida de los pacientes luego de un TEV (*Tabla 1*). La sobrevida después de un episodio de TVE es peor de lo esperado y es peor después de un TEP que luego de una TVP. La primera condición tiene una mortalidad 18 veces mayor que la segunda⁹.

TABLA 1

Sobrevida (%) luego de una TVP comparado con el TEP.

Tiempo después del evento	Solo TVP (en %)	TEP (en %)
0 días	97	76.5
7 días	96.2	71.1
14 días	95.7	68.7
30 días	94.5	66.8
90 días	91.9	62.8
1 año	85.4	57.4
2 años	81.4	53.6
5 años	72.6	47.4
8 años	65.2	41.5

La frecuencia de las recurrencias es otro de los aspectos a considerar en la patología tromboembólica venosa. En 41281 pacientes tratados con drogas anti-vitamina K por TEV, 1242 desarrollaron una recurrencia durante el tratamiento o en los 120 días posteriores al mismo. La tasa fue 6.72 casos por 100 pacientes / año en los primeros 60 días y 2.68 entre los días 61 y 120¹⁰. El riesgo de recurrencia después de discontinuar la anticoagulación es baja, cuando la causa fue una cirugía, y es alta cuando se trata de pacientes con enfermedad maligna activa. Las trombosis venosas distales, tienen menor incidencia de recurrencias que las TVP proximales.

En la *Tabla 2*, derivada de la publicación de Heit y col en 2016, se advierte que la suma de recurrencias es del 30%, y la recurrencia por año va disminuyendo, pero aun después de un año se mantiene en el 20 por mil pacientes por año¹¹. Se plantea entonces ¿Hasta donde es aceptable suspender el tratamiento si la recurrencia de TEV es 104-183 por cada 100.000 al año, 600 /100.000 a 5 años, y 500/100.000 a 10 años?.

La respuesta, a discutir mas adelante, esta dada por la relación entre el beneficio de mantener el tratamiento antitrombótico y la posibilidad de complicaciones especialmente las hemorrágicas. Esta ecuación prevención / seguridad depende de las condiciones del paciente, del anticoagulante empleado en la terapéutica, de los antecedentes del proceso tromboembólico venoso, de la adherencia al tratamiento, de las condiciones de control por el laboratorio, del número de drogas que el paciente toma concomitantemente, de las condiciones del flujo residual en la vena afectada, del nivel de los factores de coagulación una vez suspendido el tratamiento, de los niveles plasmáticos de dimero-D, de la existencia de un estado trombotico hereditario, de la persistencia de una patología clínicamente activa, etc.

TABLA 2

Recurrencias del tromboembolismo venoso.

Recurrencias totales.							
7 días	30 días	90 días	180 días	1 año	2 años	5 años	10 años
1.6%	5.2%	8.3%	10.1%	12.9%	16.6%	22.8%	30.4%
Primera recurrencia (por 1000 pacientes).							
7 días	30 días	90 días	180 días	1 año	2 años	5 años	10 años
170	130	30	20	20	20	6	5

NNT:: Número necesario para tratar.

Las enfermedades aterotrombóticas, tromboembolicas venosas y la fibrilación auricular son todas enfermedades de alta prevalencia que acarrear una creciente morbimortalidad acompañando al envejecimiento de la población.

El incremento de la edad poblacional conlleva a la mayor prevalencia de patologías que incrementan la patología trombótica, tanto arterial como venosa. En las escalas de riesgo para enfermedades tromboembolicas, la edad contribuye con 1 punto entre 66-74 años y con 2 puntos en los pacientes ≥ 75 años^{12, 13}.

En la *Tabla 3* se indica el porcentaje de la población de diversos países con 60 años o mayores y la proyección de los mismos países para el año 2050. El porcentaje de crecimiento proyectado para Japón es cercano al 42%, para Argentina el 25%. Como consecuencia la pirámide poblacional etaria cambia en distintos países y es diferente en los países desarrollados de aquellos en vías de desarrollo (*Figura 3*) (Fuente Naciones Unidas). En Argentina desde el año 1900 y en la proyección para el año 2050 indica como va aumentando progresivamente la proporción de personas >70 años, con lo que cambia la forma de la pirámide en distintos grupos poblacionales (*Figura 4*). En la *Figura 5* mostramos la pirámide etaria en los años 1990 y 2013 en Venezuela.

TABLA 3

Variación proporcional de la población ≥60 años en distintos países desde el 2007 a la proyectada para el 2050.

País	2007		2050
	Porcentaje	Rango	Porcentaje
Japon	27.9	1	47.1
Italia	26.4	2	41.3
Alemania	25.3	3	35.0
Uruguay	17.5	38	26.7
Cuba	16.1	48	37.7
Argentina	14.1	55	24.8
Angola	3.9	185	6.1
Uganda	3.8	186	5.0
Nigeria	3.2	190	5.2

Fuente Naciones Unidas 2007 – ST / ESA / SER:A / 206 NY.

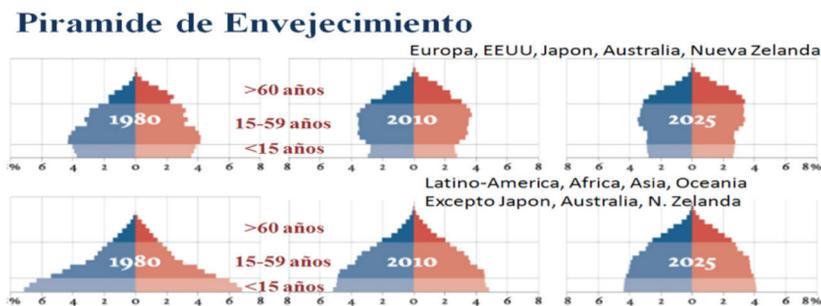


FIGURA 3.

Pirámide de envejecimiento comparativo entre los países desarrollados y en desarrollo.

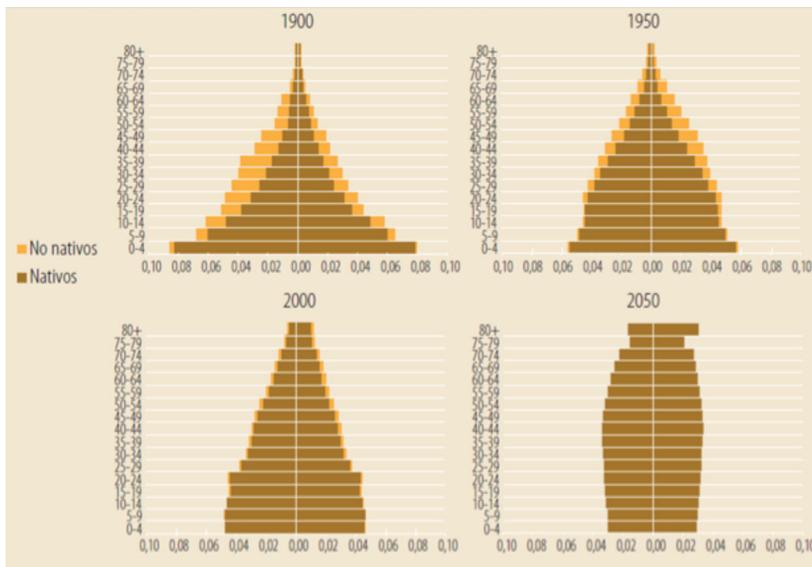


FIGURA 4. Piramide poblacional en Argentina desde los años 1900 a lo proyectado al 2050.

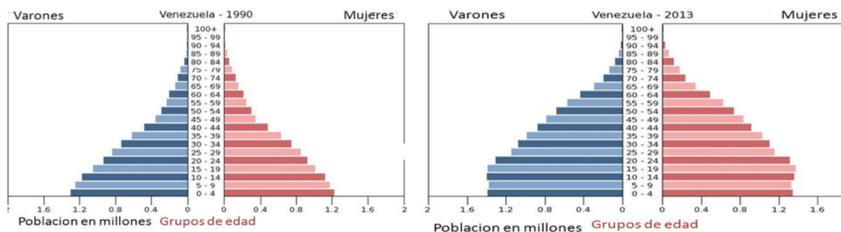


FIGURA 5. Piramide de la población en Venezuela en los años 1990 y 2013.

Se ha mencionado anteriormente que la existencia de estados de trombofilia, ya fueran genéticos o adquiridos, así como un persistente nivel plasmático de dímero-D en pacientes con historia de TVP idiopática son factores adicionales para las recurrencias. Se debe resaltar específicamente como riesgo de recurrencias, el hallazgo ecográfico de trombosis residuales, con alteraciones del flujo venoso. Las formas heterocigota de Factor V Leiden o protrombina 20210 determinan un aumento moderado de las recurrencias pero estas son más frecuentes cuando se combinan con otros factores trombofílicos.

En años recientes se encontraron alteraciones congénitas de inhibidores de la coagulación y se han desarrollado técnicas (cuali-cuantitativas) para su detección. Estos ensayos permitieron determinar verdaderos estados de hipercoagulabilidad, detectados en la búsqueda de la incidencia familiar de los estados trombofílicos primarios, cuyo primer episodio trombótico ocurre generalmente antes de los 40 años de edad (manifestaciones trombóticas juveniles).

Las 2 alteraciones hereditarias mas importantes son el Factor V Leiden con una prevalencia del 2-7% y la protrombina 20210 con una prevalencia del 2-3%, aumentando el riesgo de TEV 2 a 7 veces. Otros trastornos hereditarios, sin bien pueden condicionar episodios venosos trombóticos a edad temprana, tienen una prevalencia mucho menor (Proteína C, Proteína S, Antitrombina)¹⁴. (Tabla 4).

TABLA 4

Frecuencia de factores hereditarios en la población general y en pacientes con TEV.

Deficiencia	Antitrombina	Proteína C	Proteína S	F.V Leiden	Protrombina 2010
Prevalencia en población general	0.02%	1.4-1.8%	1-1.4%	1.4%	1.4%
Riesgo Relativo de 1er TEV	5-10	4-6.5	1-10	3-5	2-3
Riesgo Relativo de Recurrencia de TEV	1.9-2.6	1.4-1.8	1-1.4	1-1.4	1-1.4
Riesgo Relativo de Trombosis arterial	No Asociación	No Asociación	No Asociación	1.32	0.9
Riesgo Relativo de complicaciones en el embarazo	1.3-3.6	1.3-3.6	1.3-3.6	1-2.6	0.9-1.3

No se conoce bien la importancia del aumento de la concentración plasmática ni de las alteraciones genéticas del PAI-1 (Inhibidor del activador tisular del plasminogeno) en la patología trombótica venosa, aunque podría tener importancia cuando se asocia a otros desordenes trombofílicos genéticos^{15, 16}. Al no haber estudios definitivos es interesante el meta-análisis de Wang J y col que en 34 estudios que incluyen 3561 casos y 5693 controles encontraron una asociación significativa entre el PAI-4G-5G y el riesgo de TEV idiopático en la población estudiada, mayor en los portadores del Factor V Leiden y no en pacientes con enfermedad maligna o cirugía.

El nivel aumentado de Factor VIII es un factor de riesgo independiente para el primer episodio de TEV como también lo es para la recurrencia.

La colocación de catéteres venosos en miembros superiores es un factor de riesgo para trombosis venosas. Pero 1/3 de las trombosis venosas de los miembros superiores ocu-

ren en ausencia de catéteres venosos centrales o enfermedades malignas. Las condiciones hereditarias aumentan la posibilidad de trombosis venosas de miembros superiores¹⁷.

A condiciones hereditarias como las mencionadas que determinan un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, propiedad de la sangre de colocar a un paciente en riesgo de trombosis mayor al normal, deben agregarse aquellas personas que por su enfermedad de base tienen alteraciones adquiridas como puede suceder con la pérdida de antitrombina por la orina en los enfermos con síndrome nefrótico, descenso de los niveles de Proteína C y/o de Proteína S, como se puede observar en algunas colagenopatías, hiperfibrinogenemia presente en enfermos neoplásicos, trombocitosis de los síndromes mieloproliferativos, etc. A las causas indicadas se deben agregar, como gatillo de TEV, los factores de riesgo adquiridos: edad avanzada, enfermedades malignas, embarazo, uso de contraceptivos, terapia hormonal de reemplazo, cirugías, inmovilización prolongada y obesidad. Las venas varicosas también se han indicado como un factor de riesgo para TEV. Una causa importante de trombosis venosa es la injuria endotelial que explica porque el reposo prolongado en los pacientes clínicos y especialmente en el post-quirúrgico produce estasis del flujo venoso, que en conjunto con la lesión endotelial, contribuyen a la trombosis local^{18, 19}.

La proporción de pacientes con sospecha clínica de TVP confirmados por métodos objetivos aumenta con el número de factores de riesgo presentes²⁰. (Figura 6).

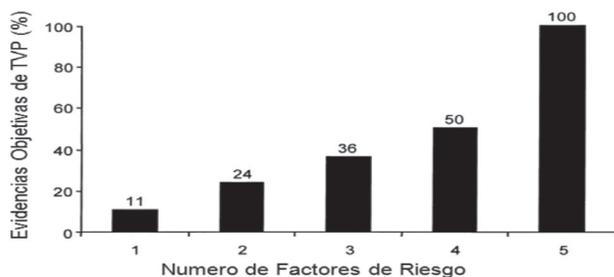


FIGURA 6.

Relación entre el número de factores de riesgo y la incidencia de TVP.

Lo ideal es determinar las patologías de riesgo de TVP-TEP y en ellos proceder a utilizar los mecanismos de profilaxis respectivos para cada situación.

DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO.

El diagnóstico de TVP-TEP basado solamente en los elementos clínicos, puede dejar de poner en evidencia un grupo importante de pacientes, mientras que los estudios de necropsias pueden sobrestimarlos. Goldhaber y col ²¹, al estudiar 1.455 autopsias en el período 1973-1977, encontraron 54 casos de tromboembolismo pulmonar mayor (afectación de múltiples arterias pulmonares subsegmentarias o mayores) y 162 casos de tromboembolismo menor (afectación no mayor de un subsegmento). De estos últimos sólo se diagnosticó la enfermedad en un caso, de los 54 casos mayores sólo se diagnosticó correctamente pre-mortem el 30% con 45 pacientes portadores de una enfermedad de base de mal pronóstico. De los 9 restantes solo 5 fueron diagnosticados correctamente. De este análisis se puede inferir que casi la mitad de los pacientes no fueron diagnosticados y tratados oportunamente, con buen pronóstico de vida.

Otro de los aspectos a considerar es que en estudios necrópsicos de pacientes con TEP, en el 83% de los casos se confirmó la presencia de una TVP, pero sólo en el 20% de los casos hubo sospecha clínica de su presencia. Esta diferencia entre los hallazgos de autopsia y la clínica se da también en otras situaciones clínicas y condiciona terapéuticas erróneas²².

En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en 1.032 necropsias sobre 3.751 defunciones en el período 1985-1994 se diagnosticaron 231 casos de TEP y en 100 de ellos el TEP fue masivo; sin embargo, clínicamente el diagnóstico sólo se sospechó en 18% de los pacientes^{23, 24}.

Un verdadero desafío es el diagnóstico de las TVP silentes en los pacientes de riesgo. Cuando la estadística se basa en métodos con diferentes grados de sensibilidad es muy operador-dependiente. El aporte de las nuevas técnicas no cruentas de laboratorio (dímero-D, centellografía, eco Doppler color, angio-TAC, flebografía radioisotópica, resonancia magnética nuclear) aplicados a cada caso en particular, pueden ser sin dudas muy útiles para el diagnóstico.

Existen situaciones con riesgo alto, mediano riesgo y bajo riesgo (*Tabla 5*) de desarrollar TVP-TEP. Las intervenciones quirúrgicas mayores, especialmente de cadera, rodilla, ginecológica, prostatectomía, neurocirugía, cirugía en patologías neoplásicas, etc., se deben realizar bajo protección profiláctica antitrombótica, para evitar las complicaciones tromboembólicas.

El concepto de que el TEV era principalmente una complicación resultante de las cirugías cambió drásticamente, para ser esta patología reconocidamente más frecuente en pacientes hospitalizados por causas no quirúrgicas^{26, 27}.

TABLA 5

Riesgo absoluto de TVP en pacientes hospitalizados ²⁵.

Grupo de Pacientes	Prevalencia de TVP (%)
Patología Médica	10-20
Cirugía General	15-40
Cirugía Ginecológica mayor	15-40
Cirugía Urológica mayor	15-40
Neurocirugía	15-40
Evento cerebro-vascular	20-50
Artroplastia de cadera o rodilla	40-60
Cirugía por fractura de cadera	16-60
Trauma mayor	40-80
Injuria de la médula espinal	60-80
Pacientes en Terapia Intensiva	10-80
Prostatectomía vía abdominal	40%
Cirugía abdominal general	30-35%
Resección de próstata trans-uretral	10%
Herniorrafia inguinal	10%

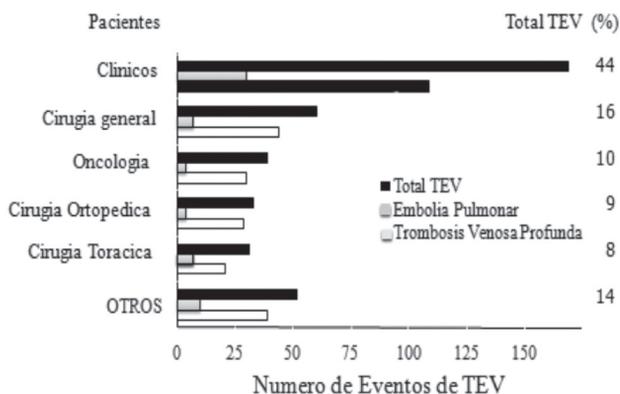


FIGURA 7

Tromboembolismo venoso en relación con pacientes clínicos y quirúrgicos.

La *Figura 7* ilustra sobre la frecuencia de TEV en diferentes situaciones. La cirugía traumatológica, junto con la urológica y ginecológica, especialmente si acompañan una patología neoplásica, se convierten en una de las principales causas de enfermedad tromboembólica venosa y su profilaxis es una indicación precisa ²⁸. Las internaciones clínicas constituyen la causa más frecuente de TEV tanto de TVP como de TEP y es frecuentemente sub-diagnosticada. El reposo prolongado, la patología neoplásica, la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio, antecedentes de tromboembolia previa,

estados protrombóticos primarios (disminución o disfunción molecular de inhibidores de la coagulación), quimioterapia antineoplásica, quemados, grandes traumatizados, colocación de catéteres centrales, etc. son causas predisponentes a desarrollar una enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos.

Estudios epidemiológicos indican que el riesgo de TEV persiste hasta después de 6 meses de la hospitalización y plantea si la profilaxis debe ser administrada solo durante el periodo de internación o debe continuar luego del alta del paciente y el tiempo que deba mantenerse²⁹. Esto está relacionado con el hecho que los pacientes tienen mayor riesgo de TEV recurrente luego de su primer episodio con una incidencia acumulativa que según los estudios varía del 7-15% en los 2 primeros años, 19-25% a 5 años y del 30% a 8 años.

El tratamiento anticoagulante con dicumarínicos disminuye estos porcentajes entre el 80 y el 90%, a costa de un incremento en la tasa de hemorragias mayores o fatales del 1-3% por año³⁰. En los pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla, la extensión de la profilaxis entre 30 y 42 días redujo significativamente el TEV³¹. La incidencia disminuyó en pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular o con los nuevos anticoagulantes orales aplicados durante la internación, a 1 cada 100 pacientes en las artroplastias totales o parciales de rodilla, y a 1 cada 200 pacientes en las artroplastias totales o parciales de cadera³². La profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM / “LMWH en inglés”) presenta beneficios adicionales comparada con el uso de la heparina no fraccionada. Con el uso de los nuevos anticoagulantes de acción directa se quiere demostrar que existen beneficios favorables para los inhibidores del Factor X activado, o de la trombina, en la cirugía traumatológica mayor³³.

Reconocer los pacientes de bajo o alto riesgo tromboembólico y de bajo o alto riesgo hemorrágico permite, en la práctica diaria, tomar decisiones sobre continuar o no con el tratamiento con dicumarínicos o con los ACODs. Al tener los ACODs similar eficacia y menor incidencia hemorrágica, optar por estos compromete menos la evolución de los pacientes. Rivaroxaban al inhibir específicamente al Factor X activado de la coagulación ha mostrado similares beneficios en prevención de la ETEV con menor incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Recientemente se ha propuesto un modelo de riesgo Improve “RAM” para TEV en pacientes internados para identificar a aquellos de bajo, moderado o alto riesgo, lo que permitirá adecuar la terapéutica en cada paciente^{34, 35}.

FISIOPATOLOGIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO.

Desde la descripción de la clásica tríada de Virchow (daño endotelial, hipercoagulabilidad de la sangre y estasis sanguínea) (*Figura 8*) en 1856, atribuida tal vez erróneamente a Virchow, la misma marcó un camino que aún mantiene plena vigencia. Con los

avances en el conocimiento fisiopatológico, que fueron sucediéndose en el campo de la trombosis, a través del tiempo y hasta nuestros días, surgieron explicaciones fisiopatológicas que clarificaron dichos procesos trombóticos. Se ha mencionado y es conocido el papel que juega el reposo prolongado (estasis) como causa prioritaria en la formación del trombo venoso, a la que se puede agregar la influencia de la patología subyacente (cardiológica, oncológica, traumatológica, quirúrgica, etc.)

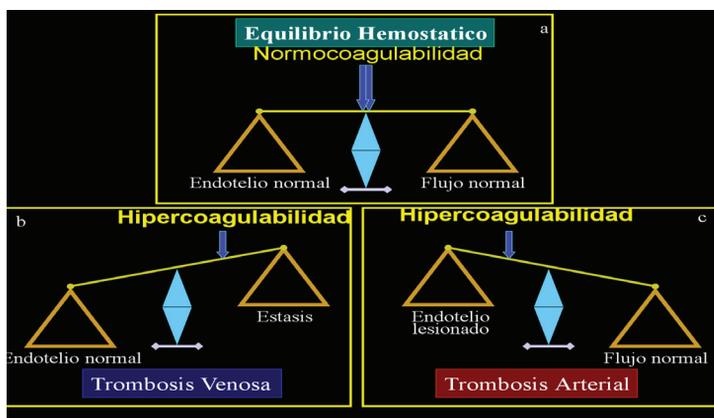


FIGURA 8

Equilibrio hemostático y factores que favorecen las trombosis arteriales y venosas.

Así cuando en cirugía general está indicada la profilaxis del TEV, se debe iniciar la terapéutica antes o inmediatamente después del acto quirúrgico, conforme el riesgo del paciente anestesiado y miorrrelajado, de manera de no facilitar los depósitos de fibrina sobre el endotelio vascular dañado / inflamado, principalmente en miembros inferiores.

Desde el punto de vista de su implicancia clínica podemos definir **2 tipos de trombos** venosos (*Figuras 9a,b,c*), los oclusivos totales (*Figura 9a*) y los subocclusivos parietales (*Figura 9b*), o flotantes (*Figura 9c*). Los trombos oclusivos totales son responsables de un importante cortejo sintomatológico local (clásicamente dolor, edema, aumento de la temperatura, a veces cambios de la coloración de la piel) y a la vez son menos embolígenos que los trombos oclusivos parciales / parietales, con menor sintomatología clínica pero con alta probabilidad de embolización pulmonar si no se implementa rápidamente la terapéutica antitrombótica. El coágulo, sometido al roce del flujo sanguíneo y por la acción fibrinolítica de la sangre y de la pared vascular, puede provocar el desprendimiento de la parte menos compacta del trombo y embolizar en pulmón. Una segunda situación es el crecimiento del trombo hasta una rama colateral donde, en una red de fibrina poco compacta, se pueden liberar / desprender pequeños trombos y provocar la embolización pulmonar.

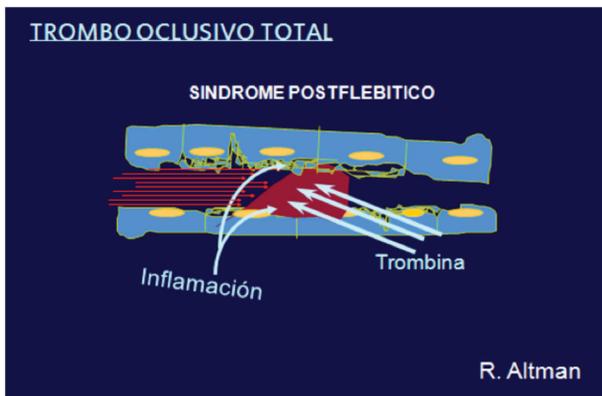


FIGURA 9A



FIGURA 9B

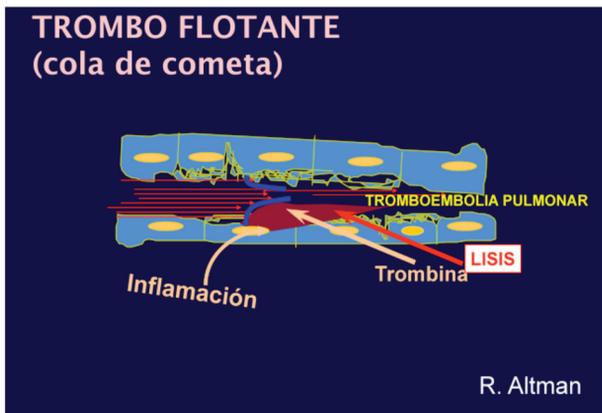


FIGURA 9C

Una situación de mayor riesgo es cuando las características del trombo se asemejan, a lo que se ha denominado, en cola de cometa. En esta circunstancia, la cabeza del coágulo esta poco adherida a la pared venosa, y el cuerpo mecánicamente sometido a un flujo venoso constante logra vencer la cohesión de la malla de fibrina y embolizar en pulmón.

La terapéutica anticoagulante rápidamente implementada puede evitar las complicaciones embolígenas, aunque Norris y col³⁶ encuentran que el trombo venoso flotante ileofemoral presenta mayores posibilidades de embolización pulmonar a pesar del tratamiento con heparina, criterio que no es compartido por otros autores como Pacouret y col³⁷ quienes compararon 62 pacientes con trombos flotantes con 28 pacientes con trombos oclusivos confirmados por flebografía. De los 62 pacientes, 40 (64%) en el grupo con trombos flotantes y 14 sobre 28 pacientes (50%) con trombos oclusivos presentaron embolia de pulmón. Los pacientes iniciaron tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y luego a partir del tercer día con anticoagulantes orales. Tanto a los 10 días como a los 3 meses no hubo embolias recurrentes en ninguno de los grupos. Este estudio trató de demostrar que en los pacientes con TVP y trombos flotantes tratados con una adecuada terapéutica anticoagulante, la frecuencia de embolia pulmonar no es mayor que en TVP con trombos oclusivos. En estas circunstancias la administración de los ACODs podría producir una inmediata y mas profunda actividad anticoagulante y mayores posibilidades de prevenir la embolia de pulmón.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, en 2015, reconocen que los ACODs en términos de eficacia son no inferiores a la HBPM durante el periodo hasta alcanzar los niveles terapéuticos con warfarina³⁸. En relacion a la seguridad terapéutica, los ACODs serian superiores al reducir la posibilidad de hemorragias cerebrales.

El trombo se inicia y anida frecuentemente en el lecho válvular al que inflama, retrae y hace insuficiente. El número de válvulas en cada segmento venoso es un factor importante que condiciona la frecuencia y tendencia embolígena. La vena femoral profunda tiene 5 válvulas, la poplítea 2, la tibial posterior 15, el tronco tibioperoneo 2, las peroneas 8 y las plantares 3 válvulas. Las venas ilíacas primitivas no poseen válvulas y las válvulas de las venas ilíacas externas generalmente son insuficientes. La localización de la TVP en las venas ilíacas es poco frecuente pero condiciona mayor gravedad: mayor posibilidad de embolia pulmonar y su oclusión puede comprometer gravemente la circulación del miembro inferior con complicaciones como la flegmasia cerulea dolens y la gangrena venosa.

La importancia de la inflamación en las enfermedades trombóticas venosas se ha explorado poco. La trombosis es un evento secundario que sigue a un endotelio inflamado y a su vez contribuye al proceso inflamatorio (*Figura 10*). Inhibir la inflamación podría disminuir los cambios de la pared venosa que se asocian con daños en el endotelio y en las válvulas venosas, con la subsecuente trombosis³⁹. En el estudio JUPITER, en

voluntarios aparentemente sanos, Rosuvastatina redujo significativamente la frecuencia de TEV sintomático y que como otras estatinas, tiene potencial actividad antitrombótica y antiinflamatoria, además de sus efectos sobre los niveles lipídicos⁴⁰.

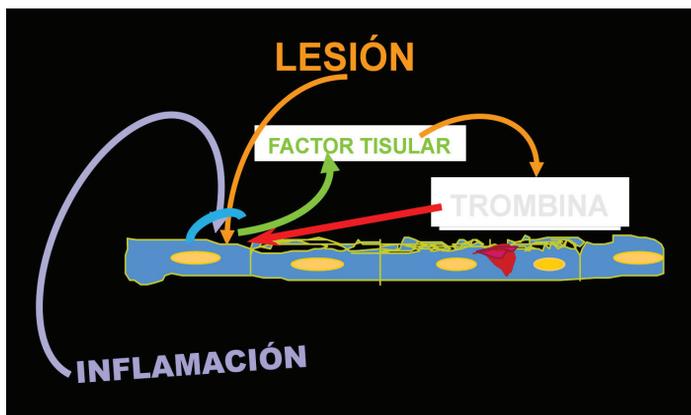


FIGURA 10

La lesión endotelial, la inflamación y el estasis favorecen la generación de trombina, lo cual, además de promover la trombosis local altera la función de la válvula venosa.

El clásico concepto general estableció que la embolia de pulmón es consecuencia y tiene su origen en una TVP. Datos recientes indican que la patología pulmonar trombotico es mas prevalente en pacientes después de un trauma y representa una respuesta local a la injuria o a la inflamación. Mas frecuente en jóvenes, con fracturas de costillas, contusiones pulmonares, infecciones y síntomas pulmonares. La incidencia en el estudio de Van Gent y col. muestra que sobre 11.330 pacientes, 31 pacientes tuvieron embolia pulmonar y de ellos 19 fueron primitivamente pulmonares y 12 lo fueron en conjunto con una TVP⁴¹.

TROMBOSIS VENOSA EN SITUACIONES ESPECIALES.

• SEPSIS.

Las publicaciones de TEV en pacientes con sepsis no son poco frecuentes⁴², sin embargo su frecuencia⁴³ y el beneficio de la profilaxis es discutida⁴⁴, especialmente por la posibilidad de complicaciones hemorrágicas.

Kaplan y col⁴⁵ trataron de identificar, en un estudio prospectivo, la incidencia de TEV en pacientes con sepsis grave y shock séptico, a pesar del uso de tromboprolifaxis

recomendada por las guías. Se conoce que el estado inflamatorio es importante en esta patología y que la misma puede condicionar cuadros de TEV mas frecuentes que en otras circunstancias y también mas resistentes a la profilaxis, por lo que en pacientes con sepsis son necesarias estrategias de prevención de TEV más eficaces. La puntuación APACHE II en este estudio fue 18.2 ± 7.0 , y la edad promedio fue 50 ± 18 años. A pesar de que todos los pacientes recibieron trombopprofilaxis según recomendación de las guías, la incidencia de TEV fue del 37.2% (IC del 95%, 28.3-46.8). La mayoría de los eventos de TEV fueron clínicamente significativos (embolia pulmonar, TVP proximal y/o TVP distal sintomática). Los resultados muestran que la mortalidad fue mayor (aunque no estadísticamente significativa) en los pacientes con TEV asociado, con incremento en la duración de la internación / estancia hospitalaria (18.2 ± 9.9 días vs 13.4 ± 11.5 días, $p < 0,05$). La mortalidad fue mayor en pacientes con TEV aguda, pero no alcanzó significación estadística.

• EMBOLIA PARADÓJICA.

La embolia paradójica, es una posibilidad que se debe conocer y recordar ante una embolia arterial principalmente vasculo-cerebral, en pacientes que presenten signos de TVP o sin ellos, en presencia de situaciones de riesgo para trombosis venosas. Aunque el foramen oval permeable (FOP) es una condición frecuente y generalmente benigna que se encuentra en el 25% de la autopsias de la población general, alrededor del 40-50% de los pacientes menores de 55 años que presentan un stroke criptogenico, tienen un FOP en los estudios ecográficos transesofagicos. El RoPE (*Risk of Paradoxical Embolism*)⁴⁶ es un estudio diseñado con el objeto de desarrollar un modelo matematico que se pueda utilizar para estratificar a los pacientes con probabilidad de desarrollar un accidente cerebrovascular isquémico en presencia de un FOP.

La embolización de un coágulo que se desprende del sistema venoso se dirige a las cavidades derechas del corazón para anidar en el pulmón (*Figura 11*). Cuando existe una comunicación entre aurícula derecha e izquierda por persistencia del agujero oval, dependiendo del tamaño de la conexión, el coágulo puede pasar a las cavidades cardíacas izquierdas y, paradójicamente, embolizar en estructuras arteriales. La ecocardiografía transesofágica permitió identificar mas frecuentemente un foramen oval permeable a través del cual se produce la embolia paradójica, que en los EEUU puede llegar a ser la causa de 47.000 accidentes cerebrovasculares isquémicos anuales, identificable hasta en el 38% de la población normal⁴⁷. Puede coexistir con un aneurisma septal, o con la red de Chiari, aumentando la posibilidad de embolización. La frecuencia de la red de Chiari en las autopsias es del orden del 1.3-4% y puede detectarse en aproximadamente el 2% de los pacientes sometidos a un estudio de ecocardiografía transesofágica⁴⁸. Aunque menos frecuente, el cierre inadecuado del foramen oval permeable ha sido descrito como causa de embolización arterial⁴⁹. Por una fusión incompleta de sus hojas, el tabique deja una bolsa, origen

de accidentes embólicos, en la mayoría de los casos cerebrovasculares pero también pueden aunque más raramente embolizar en el pulmón. El tratamiento anticoagulante oral permanente, o el cierre del agujero oval, son las posibilidades terapéuticas en estos pacientes.

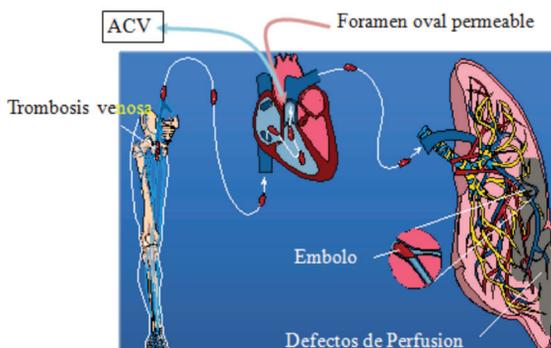


FIGURA 11

Mecanismo de la embolia paradójica en paciente con TVP y persistencia del FOP.

• VIAJES PROLONGADOS.

La posibilidad de sufrir un TEV luego de viajes prolongados en avión o en medios terrestres como micros de larga distancia, trenes o auto es lo que se ha denominado trombosis venosa de los viajeros⁵⁰. El síndrome de la clase económica o turista fue conocido por la opinión pública en octubre de 2000, tras la muerte por TEP de Emma Crhistofferson, una joven atleta de 28 años que regresaba a su país, en avión desde Australia a la capital británica, luego de competir en los juegos olímpicos de Sydney 2000. En las personas que permanecen sentadas durante largos períodos, ya sea en su trabajo, en un autobús o en un tren, sin realizar prácticamente ningún movimiento con las piernas, las venas de la pantorrilla comienzan a dilatarse al cabo de 2 horas.

En los vuelos, la dilatación es más temprana debido a la disminución de la presión ambiental. En aquellos de más de 8 horas, los pasajeros pasan la mayor cantidad de tiempo sentados (sobre todo en la clase económica por los espacios muy reducidos), el sistema venoso se dilata más aún y se forman verdaderos lagos venosos.

Los espacios tradicionales entre los asientos de la clase económica suelen ser de 36 pies, pero la realidad es que en algunas empresas llegan a 29 pies es decir 69.6 cm. El comportamiento individual de cada pasajero influirá decisivamente en el flujo de las venas profundas de la pantorrilla. Así, en una persona que contrae frecuentemente (inclusive sin deambular) los músculos de la pantorrilla, el valor predictivo será completamente distinto a aquél que se mantiene quieto y peor aún si se ingiere hipnosedantes, relajantes musculares o alcohol durante el vuelo. En la *Tabla 6* se indica el riesgo relativo probable de

desarrollar una trombosis en viajes prolongados, según el medio de transporte empleado, donde la incidencia se incrementa independiente del medio que se utilice⁵¹.

TABLA 6

Riesgo relativo de un TEV en los viajes

• Avión	2.1%
• Bus	1.7%
• Auto	2.2%
• Tren	3.5%

El riesgo de TEV se incrementa conforme aumenta el tiempo de vuelo (*Figura 12*). La incidencia es mayor en las 2 primeras semanas de realizado el vuelo y gradualmente disminuye hasta la octava semana. Son factores de riesgo la estatura baja, el sobrepeso y la toma de anticonceptivos⁵².

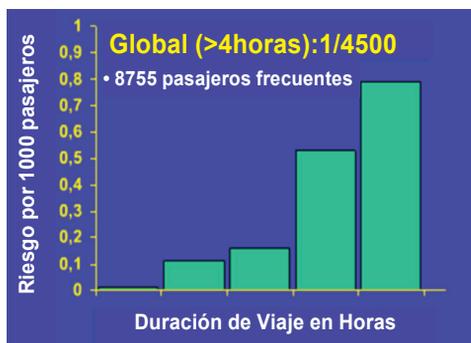


FIGURA 12

Estudio Wriarth: Riesgo de TEV de acuerdo a la duración del vuelo.

Basados en el aumento del TEV después de viajes aéreos prolongados, autores holandeses en un estudio reciente realizaron el seguimiento de 2630 pilotos varones comparandolos con la población general, sin que pudiera constatarse aumento de incidencia del TEV en los pilotos de las líneas aéreas⁵³. Las condiciones de flujo en el sistema venoso son especialmente importantes en los viajes prolongados. Existe un balance entre los factores que dificultan el retorno venoso (presión hidrostática de la columna sanguínea en la vena y la presión positiva abdominal) y los que favorecen el flujo venoso hacia el corazón derecho (presión negativa torácica, compresión plantar, la bomba de los músculos de la pierna, el sistema válvular y tal vez la menos importante por las características anatómicas de las venas, la contracción de la pared venosa). Todas estas condiciones, en mayor o menor grado, se modifican durante los vuelos en avión y en algunos viajes terrestres.

• TROMBOSIS DE LOS MIEMBROS SUPERIORES.

La trombosis en el territorio de la vena cava superior, si bien de más rara observación, puede presentarse con cierta frecuencia luego del implante de catéteres subclavios en pacientes con enfermedades malignas o en otros pacientes que deben recibir medicación crónica. La trombosis en este territorio con cierta frecuencia pueden presentar como complicación la embolia de pulmón.

Las anomalías anatómicas pueden comprimir la vena subclavia y promover la trombosis venosa axilo-subclavia (síndrome de Paget-Schroetter). La trombosis axilar post-traumática es otra posibilidad en la etiología del síndrome de Paget-Schroetter. En ocasiones la trombosis de la vena axilar, en jóvenes, se produce luego de recibir un golpe en la zona supraclavicular en el marco de un partido de fútbol o de rugby.

Se ha sugerido que la primera evidencia de trombosis de miembros superiores se encuentra documentada en una estatua existente en el Museo del Louvre denominada el "Viejo Pescador", de autor desconocido y encontrada en Alejandría en el siglo IV AC, donde se nota la parte superior del busto surcado por venas turgentes lo que podría ser la expresión de una trombosis axilo-subclavia y su posterior complicación el síndrome post-trombotico.

Las complicaciones más frecuentes asociadas con la trombosis de miembros superiores son: la embolia de pulmón (11-26%), el síndrome de la vena cava superior (21-23%) y el síndrome post trombotico de miembros superiores (27-50%)⁵⁴.

• TROMBOSIS DE LAS VENAS SUPERFICIALES.

La trombosis venosa superficial (TVS), menos estudiada que las TVP, se le considera de valor clínico limitado, de baja importancia y una patología auto-limitante, hasta que en los últimos años algunos estudios mostraron que a posteriori pueden presentar una TVP y un TEP con una prevalencia del 7.3-44 %⁵⁵.

El sexo masculino es un factor de riesgo para incrementar la posibilidad de TVP recurrente⁵⁶. La varicoflebitis y la TVP comparten una susceptibilidad familiar, sugiriendo la existencia de factores genéticos que las relacionan⁵⁷.

Los factores de riesgo son similares a los de las TVP. Además de la trombofilia familiar, el sobrepeso se asoció también a trombosis de las venas superficiales⁵⁸. Los resultados de van Langevelde K y col⁵⁹. sugieren que los antecedentes de trombosis venosa superficial son un factor de riesgo que incrementa en 6 veces la posibilidad de presentar una trombosis venosa profunda al compararlo con sujetos sin trombosis venosa superficial, e igualmente aumentar 4 veces la posibilidad de embolia de pulmón. No se correlacionan componentes genéticos con la trombosis venosa superficial, pero la inflamación, el estasis y la obesidad cumplirían un papel de riesgo para esta patología.

Si bien poco se conoce acerca del tratamiento apropiado de las TVS, la localización del trombo y la ultrasonografía son determinantes para la conducta terapéutica. Si la

trombosis esta por encima del tercio de la cayado de la safena o si existe compromiso de las comunicantes es conveniente realizar tratamiento anticoagulante durante 3 meses. En otras circunstancias sólo se indican antiinflamatorios.

• SINDROME POST TROMBÓTICO.

El síndrome post-trombotico (SPT) es una complicación crónica, que surge a largo plazo en pacientes que presentaron una TVP de miembros inferiores y con menor frecuencia en miembros superiores.

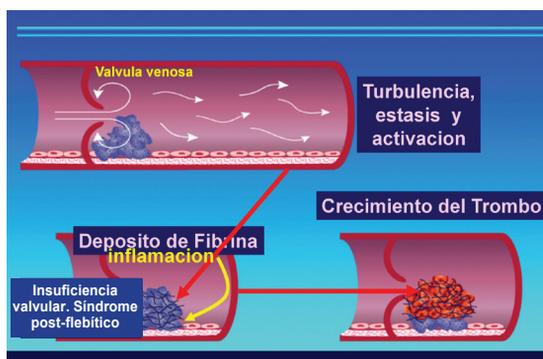


FIGURA 13

Funcion de la válvula venosa y su relación con la TVP y el síndrome post-trombotico

Caracterizado este síndrome por dolor, edema, pesadez, cambios en la coloración de la piel con hiperpigmentación, eczema, y varicosidades colaterales. Tiende a agravarse al estar de pie y con la deambulación, y mejorar con el reposo. En casos severos pueden presentarse ulceraciones de difícil evolución. Uno de cada 3 pacientes con TVP pueden desarrollar secuelas de un SPT dentro de los siguientes 5 años. Veinte a 40% de los pacientes pueden desarrollar un SPT, 1-2 años luego de una TVP sintomática. La persistencia de la oclusión venosa y la lesión e inflamación de la válvula venosa insuficiente (Figura 13), no impide que la presión hidrostática de la columna sanguínea provoque hipertensión venosas, reduzca la perfusión de los músculos de la pantorrilla, lo que condiciona la anormal función de la microvasculatura con aumento de la permeabilidad tisular, con la resultante sintomatología descripta, con consecuencias adversas socio-económicas asociadas.

La recurrencia de una TVP, la obesidad y la edad avanzada y un tratamiento anticoagulante insuficiente, al iniciar la terapéutica, favorecen la aparición del SPT. La prevención y/o el tratamiento temprano de las TVP disminuyen sensiblemente la posibilidad de presentar SPT. Las medias de compresión adaptadas a cada paciente reducen en

50% la aparición del SPT⁶⁰. Una vez presente, el tratamiento de esta patología es la compresión terapéutica usando bandas elásticas o medias de compresión con lo cual mejora la evolución de los pacientes⁶¹.

Prandoni y col⁶². mostraron que las medias de compresión por debajo de la rodilla disminuye el síndrome post-trombotico en un 50% aproximadamente (*Tabla 6*). Los pacientes con un SPT tienen mayor riesgo de tromboembolismo recurrente. Factores de trombofilia hereditaria como el Factor V Leiden, protrombina G20210A o niveles plasmáticos elevados de Factor VIII no parecen influir en la frecuencia del SPT⁶³, aunque con resultados conflictivos por lo que la pregunta acerca si la trombofilia predispone al desarrollo de un síndrome posttrombotico aun no tiene respuesta^{64, 65}.

El síndrome post trombótico de miembros superiores es menos frecuente y ha sido menos estudiado que el de miembros inferiores. Su frecuencia se estima del 15 al 25 % después de una TVP de las extremidades superiores. Es particularmente evidente la fatiga muscular que refieren los pacientes, aun sin otra evidencia clínica, aunque a veces destaca la existencia de dilataciones venosas que perturban mas por la estética que por el compromiso motor del miembro. En esta patología, como en las TVP de miembros inferiores la terapéutica adecuada e inmediata, frente a una trombosis axilo-subclavia, puede evitar la aparición del SPT.

TABLA 7

Incidenia acumulativa del SPT con el uso de Medias elásticas de compresión vs controles.

Tiempo de uso	Controles, % (95% IC)	Medias elásticas % (95% IC)
A 6 meses	40.0 (29.9-50.1)	21.1(12.7-29.5)
A 1 año	46.7 (36.4-57.0)	22.2(13.8-30.7)
A 2 años	49.1 (38.7-59.4)	24.5 (15.6-33.4)

En resumen, la adecuada prevención del TEV no solo disminuye la incidencia de las complicaciones embolicas en diversas situaciones clínicas o quirúrgicas sino también la posibilidad resultante de un síndrome post-trombotico. También frente a un cuadro de TVP un adecuado tratamiento disminuirá la incidencia de embolia pulmonar y permitirá la restitución sin secuelas o con leves alteraciones circulatorias venosas que no incidirán en la capacidad de deambular del paciente⁶⁶. La trombosis venosa proximal se resuelve lentamente con el tratamiento anticoagulante, y el trombo residual o la secuela de la reacción inflamatoria de la pared y la insuficiencia de las válvulas venosas pueden detectarse, en un número importante de los pacientes, después de 1 año de tratamiento.

• RECURRENCIA DEL TEV

La localización de la TVP puede determinar el riesgo de recurrencia ya que las localizaciones proximales, por arriba de la rodilla, tienen riesgo 2 veces mayor de recurrencia comparadas con las distales, infrapatelares. La presencia de válvulas venosas es un factor importante de recurrencia: los pacientes con TVP ileofemoral tienen el doble de posibilidad de recurrencia comparado con pacientes con TVP femoral o poplítea. La inflamación que retrae la válvula venosa y puede provocar insuficiencia válvular, produce mayor adherencia del trombo a la pared venosa. Igualmente, después de finalizada la terapéutica anticoagulante los pacientes que tuvieron una embolia de pulmón tienen mayor posibilidad de recurrencia. Pacientes con TVP e insuficiencia renal tienen mayor riesgo de recurrencias⁶⁷. En la *Figura 14* se indica la incidencia de tromboembolismo recurrente según distintas publicaciones⁶⁸. La frecuencia de TEV recurrente es mayor inmediatamente después de iniciado el cuadro trombótico, disminuyendo progresivamente con el tiempo de evolución^{69,70}.

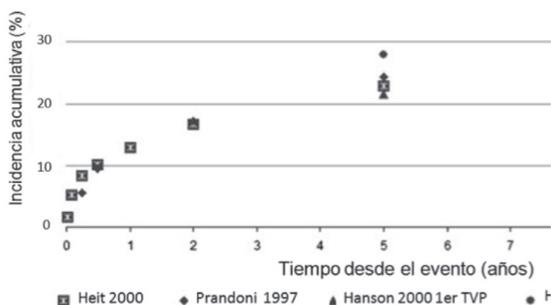


FIGURA 14

Incidencia de tromboembolismo recurrente.

La duración óptima de la anticoagulación es aun tema de debate. Para ello debe determinarse las causas del TEV, valorando si se trata de un primer episodio⁷¹ o de una recurrencia, si existieron factores de riesgo transitorios como serían hospitalización por cirugía o por patología médica⁷² que evolucionaron favorablemente, inmovilización prolongada, ingesta de contraceptivos, viajes prolongados, ingesta de estrógenos, en ausencia de antecedentes familiares de patología trombótica venosa (*Figura 15*). En presencia de factores de riesgo transitorios mantener la indicación de la terapéutica antitrombótica durante 3 meses resulta adecuado⁷³.

Si por el contrario se trata de un primer episodio idiopático de TEV, sin causa aparente, la investigación de una patología maligna pudiera ser conveniente y el tratamiento anticoagulante mantenerlo hasta obtener un diagnóstico definitivo⁷⁴.

Otros factores evolutivos de importancia a considerar son la presencia de signos relacionados con un síndrome post-trombotico, y las condiciones de flujo venoso determinado por un Doppler venoso con la falta de resolución del coágulo anidado en una vena, condicionan trastornos circulatorios con activación local y posibilidades de retrombosis. El riesgo de recurrencias es bajo cuando el TEV es secundario a una cirugía, intermedia si lo es por riesgo no quirúrgico y es alta si no hay factores de riesgo en juego. Todo ello determina si la terapéutica anticoagulante puede ser de corta duración o por el contrario si debe mantenerse en forma más prolongada⁷⁵. La incidencia de recurrencias después de un episodio idiopático es mayor en hombres que en mujeres⁷⁶. La terapéutica inmediata mejora las perspectivas futuras. Las enfermedades malignas son la causa más frecuente en la recurrencia del riesgo tromboembólico venoso⁷⁷ (Figura 15).

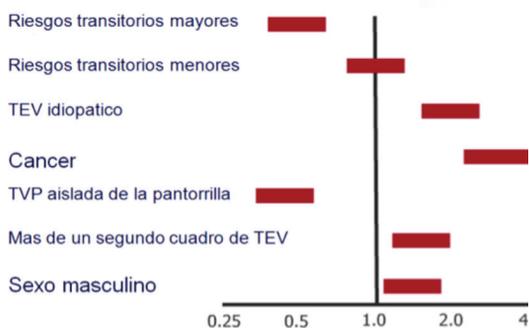


FIGURA 15

Factores de riesgo para recurrencia del tromboembolismo venoso.

Ya se ha mencionado que el nivel incrementado de dímero-D plasmático, sexo masculino, edad, obesidad, anticoagulante lupico, anticuerpos anticardiolipinas, deficiencias de los inhibidores naturales de la coagulación, Proteína C y S son factores de riesgo para las recurrencias.

Los pacientes que presentan una recurrencia durante el tratamiento anticoagulante tiene peor pronóstico, por la posibilidad de recurrencias posteriores cuando se los compara con las recurrencias que aparecen después de finalizado el tratamiento.

Luego de suspendido el tratamiento anticoagulante, en pacientes que lo han completado por 3 meses, por un primer episodio de TEV, un dímero-D negativo se asocia a una recurrencia anual del 3.5% mientras que un dímero-D positivo se asocia a una incidencia anual del 8.9%. Estos valores son de interés para determinar la duración del tratamiento anticoagulante^{78,79}, válido tanto en portadores como en no portadores hereditarios de factores trombofílicos⁸⁰. Cuando se toma en consideración los niveles del dímero-D se deben tener presente los cambios en los niveles plasmáticos normales que se produce con

la edad⁸¹. El ajuste de los puntos de corte del dímero-D, según las diferentes edades, al considerado como normal (500 µg/L), junto con la probabilidad clínica, aumenta grandemente en pacientes ancianos, en los que podrá excluirse el diagnóstico de embolismo pulmonar con mas seguridad^{82,83}. Aumenta la sensibilidad sin disminuir la especificidad⁸⁷ (Figura 16). Los puntos de corte pueden depender también del método y de los reactivos que se usen para la determinación.

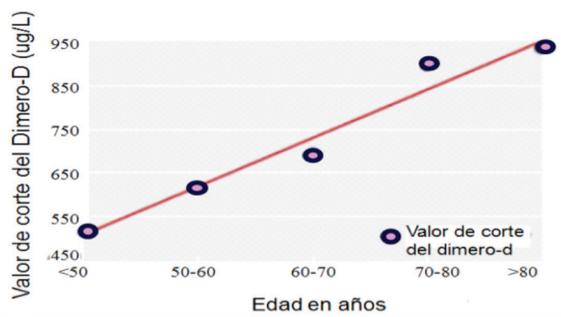


FIGURA 16

Valores normales de dímero-d según los grupos etarios.

Factores de riesgo adicionales son el nivel de Factor VIII y el comportamiento de una el tiempo de tromboplastina parcial activado (prueba de la coagulación intrínseca). Kyrle y col. mostraron la incidencia de TEV en relación a la concentración plasmática de Factor VIII de la coagulación⁸⁵ (Tabla 8).

TABLA 8

Factor VIII en plasma y riesgo de TEV recurrente

Factor VIII (UI/dL)	N	Recurrencia de TEV	RR (95% IC)
< 120	94	6	1
120-150	90	11	1.6 (0.5-4.5)
151-192	88	8	1.7(0.6-4.8)
193-234	52	3	0.9(0.9-3.7)
> 234	36	10	6.6(2.4-18.4)

TEV: Tromboembolismo venoso.

TABLA 9

Relación entre el acortamiento del aPTT y recurrencia del TEV

aPTT (índex)	Percentilo	Recurrencia de TEV n (%)
≤0.90	Debajo de 25	28/160 (17.5)
0.91-0.97	25-50	14/169 (8.3)
0.98-1.05	51-75	18/152 (11.8)
>1.05	Encima de 75	11/147 (7.5)

aPTT.: Tiempo de tromboplastina parcial activado.

El acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado, luego de finalizado el tratamiento anticoagulante, es un factor de riesgo para la recurrencia del TEV, independiente de factores trombofílicos hereditarios. Legnani y col⁸⁶ siguieron a 331 pacientes varones durante un media 22 meses, luego de 3 a 4 semanas de discontinuar el tratamiento anticoagulante, con una recurrencia mayor al doble en pacientes con un índice ≤0.90 (Tabla 9).

REFERENCIAS.

- Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, et al. Deep Vein Thrombosis (DVT) FREE Steering Committee. Upper-extremity deep vein thrombosis: a prospective registry of 592 patients. *Circulation* **2004**; 110: 1605-11.
- Spiezia L, Simioni P. Upper extremity deep vein thrombosis. *Intern Emerg Med* **2010**; 5: 103-9.
- Lee JA, Zierler BK, Zierler RE. The risk factors and clinical outcomes of upper extremity deep vein thrombosis. *Vasc Endovascular Surg.* **2012**; 46: 139-44.
- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* **1975**; 17: 257-70.
- Ruiz Manzano J. Tromboembolismo Pulmonar. Editorial Doyma **1993** Barcelona. España.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* **1991**; 151: 933-8.
- Bick RL. Low molecular weight heparins in the outpatient management of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* **1999**; 25 Suppl 3: 97-9.
- Altman R, Rouvier J. Prevención de la trombosis venosa y la tromboembolia de pulmón. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* **2000**; 13: 162-71.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* **2016**; 41: 3-14.
- Martinez C, Katholing A, Folkerts K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of vitamin K antagonist treatment: a nested case-control study. *J Thromb Haemost* **2016**; 14 (7): 1374-83.
- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* **2015**; 12 (8): 464-74.
- overa E, Roldán V, Gallego P, et al. Valor predictivo de la escala CHA2DS2-VASc en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo embólico en tratamiento anticoagulante. *Rev Esp Cardiol* **2012**; 65: 627-33.
- Hoshino T, Ishizuka K, Shimizu S, et al. CHADS2, CHA2DS2-VASc, and R2CHADS2 Scores are associated with 3-month functional outcome of stroke in patients with prior coronary artery disease. *Circ J* **2014**; 78: 1481-5.
- Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev* **2014**; 28: 123-33.

15. Bollen L, Peetermans M, Peeters M, et al. Active PAI-1 as marker for venous thromboembolism: case-control study using a comprehensive panel of PAI-1 and TAFI assays. *Thromb Res* **2014**; 134: 1097-102.
16. Wang J, Wang C, Chen N, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1, 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Res* **2014**; 134: 1241-8.
17. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, et al. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation* **2004**; 110: 566-70.
18. Zöller B, Ji J, Sundquist J, et al. Venous thromboembolism and varicose veins Share Familial Susceptibility: A Nationwide Family Study in Sweden *J Am Heart Assoc* **2014**; 3 (4).
19. Müller-Bühl U, Leutgeb R, Engeser P, et al. Varicose veins are a risk factor for deep venous thrombosis in general practice patients. *Vasa* **2012**; 41: 360-5.
20. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* **2003**; 107 (23 Suppl 1): 9-16.
21. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* **1982**; 73: 822-6.
22. Tai DY, El-Bilbeisi H, Tewari S, et al. A study of consecutive autopsies in a medical ICU : a comparison of clinical cause of death and autopsy diagnosis. *Chest* **2001**; 119: 530-6.
23. Sandoval ZJ, Martínez GML, Gómez A, et al. PAC Cardio-1. Tromboembolia pulmonar aguda. Sociedad Mexicana de Cardiología. Editorial Intersistemas. México DF **1998**; 7-9.
24. Cabrera-Rayó A, Nellen-Hummelb. H. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. *Gac Méd Méx* **2007**; 143 (Supl 1).
25. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* **2004**; 126: 338S-400S.
26. Squizzato A, Ageno W. A new era for venous thromboembolism prevention in medical inpatients. *Thromb Haemost* **2014**; 112: 627-8.
27. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* **2000**; 118: 1680-4.
28. Hirsh J, Hoak J Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* **1996**; 93: 2212-45.
29. Kaatz S, Spyropoulos AC. Venous thromboembolism prophylaxis after hospital discharge: transition to preventive care. *Hosp Pract (1995)* **2011**; 39: 7-15.
30. Ho WK, Graeme J, Hankey GJ, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia. A systematic review. *Arch Intern Med* **2006**; 166: 729-36.
31. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* **2001**; 358: 9-15.
32. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, et al; IMECCHI Group. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: A systematic review. *JAMA* **2012**; 307: 294-303.
33. Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, et al. Comparative effectiveness of low-molecular-weight heparins versus other anticoagulants in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* **2012**; 32: 799-808.
34. Mahan CE, Liu Y, Turpie AG, et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalised acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). *Thromb Haemost* **2014**; 112: 692-9.
35. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, et al. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* **2014**; 3 (6). e001152.
36. Norris CS, Greenfield LJ, Herrmann JB. Free-floating iliofemoral thrombus. A risk of pulmonary embolism. *Arch Surg* **1985**; 120: 806-8.
37. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, et al. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* **1997**; 157: 305-8.
38. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2014**; 35 (43): 3033-69, 3069a-3069k.

39. De Abreu M, Altman R. Tratamiento de la trombosis venosa y de la embolia de pulmón. En: Doval H, Tajer C, editores. Evidencias en cardiología. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. 7ª Ed. Bs As: GEDIC **2013**; Pág. 939 a 970.
40. Glynn R, Danielson E, Fonseca F, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2009**; 360: 1851-61.
41. Van Gent JM, Zander AL, Olson EJ, et al. Pulmonary embolism without deep venous thrombosis: De novo or missed deep venous thrombosis? *J Trauma Acute Care Surg* **2014**; 76: 1270-4.
42. Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Acute infections and venous thromboembolism. *J Intern Med* **2012**; 271: 608-18.
43. Vardi M, Ghanem-Zoubi NO, Zidan R, et al. Venous thromboembolism and the utility of the Padua Prediction Score in patients with sepsis admitted to internal medicine departments. *J Thromb Haemost* **2013**; 11: 467-73.
44. Zusman O, Paul M, Farbman L, Daitch V, et al. Venous thromboembolism prophylaxis with anticoagulation in septic patients: a prospective cohort study. *QJM* **2015**; 108: 197-204.
45. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. *Chest* **2015**; 148: 1224-30.
46. Kent DM, Thaler DE. RoPE Study Investigators. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: Developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. *Trials* **2011**; 12: 185.
47. Meachan RR 3rd, Headley AS, Bronze MS. Impending paradoxical embolism. *Arch Intern Med* 1998; 158: 438-48.
48. Laguna G, Arce N, Blanc M. Red de Chiari gigante, foramen oval y embolia paradójica. *Rev Esp Cardiol* **2014**; <http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2014.03.020>.
49. Krishnan SC, Salazar M. Septal pouch in the left atrium: a new anatomical entity with potential for embolic complications. *JACC Cardiovasc Interv* **2010**; 3: 98-104.
50. Vidal O, Garbarz S. Tromboembolismo venoso en los viajes prolongados y otras situaciones de riesgo. El síndrome de la clase turista. Capítulo 3. Editorial Akadia. **2005** Buenos Aires, Argentina.
51. Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, et al. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med* **2006**; 3: e307.
52. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, et al. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organizations *PLoS Med* **2007**; 4: e290.
53. Kuipers S, Venemans-Jellema A, Cannegieter SC, et al. The incidence of venous thromboembolism in commercial airline pilots: a cohort study of 2630 pilots. *J Thromb Haemost* **2014**; 12: 1260-5.
54. Herrera RN. Enfermedad tromboembólica venosa de miembros superiores. Capítulo 5. En *Trombosis*. Raul Altman y Ramón N Herrera Editores. Editorial Akadia, Buenos Aires. **2005**.
55. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost* **2015**; 13: 1175-83.
56. Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J Thromb Haemost* **2012**; 10: 1004-11.
57. Zöller B, Jianguang Ji J, Sundquist J, et al. Venous Thromboembolism and varicose veins share familial susceptibility: A nationwide family study in sweden. *J Am Heart Assoc* **2014**; 3 (4) pii: e000850.
58. de Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, et al. Superficial vein thrombosis of lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* **1998**; 80: 239-241.
59. van Langevelde K, Lijfering WM, Rosendaal FR, et al. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study. *Blood* **2011**; 118: 4239-41.
60. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* **1997**; 349: 759-62.
61. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2010**; **2010**: 216-20.
62. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **2004**; 141:249-56.
63. Stain M, Schönauer V, Minar E, et al The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* **2005**; 3: 2671-6.
64. Rabinovich A, Cohen JM, Prandoni P, et al. Association between thrombophilia and the post-thrombotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* **2014**; 12: 14-23.

65. Rabinovich A, Kahn SR. Association between thrombophilia and the post-thrombotic syndrome. *Int J Vasc Med* **2013**; 2013: 643036.
66. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al.: The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* **1997**; 82: 423-8.
67. Bauersachs RM, Lensing AW, Prins MH, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thromb J* **2014**; 12: 25.
68. Hass B, Pooley J, Harrington AE, et al. Treatment of venous thromboembolism - effects of different therapeutic strategies on bleeding and recurrence rates and considerations for future anticoagulant management. *Thromb J* **2012**; 10: 24.
69. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* **2000**; 160: 769-74.
70. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al: Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* **2000**; 160: 761-8.
71. van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, et al: The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med* **2003**; 163: 1285-93.
72. Spyropoulos AC. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest* **2005**; 118: 958-96.
73. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al: Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* **2000**; 160: 3431-6.
74. Kearon C. Balancing risks and benefits of extended anticoagulant therapy for idiopathic venous thrombosis. *J Thromb Haemost* **2009**; 7 Suppl 1: 296-300.
75. Iorio A, Kearon C, Filippucci E. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* **2010**; 170: 1710-6.
76. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *Br Med J* **2011**; 342: d813.
77. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anti-coagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* **2008**; 149: 481-90.
78. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* **2010**; 153: 523-31.
79. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. PROLONG Investigators (on behalf of Italian Federation of Anticoagulation Clinics). Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* **2010**; 115: 481-8.
80. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* **2003**; 108: 313-8.
81. Douma RA, Gal G, Söhne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ*. **2010**; 340: c1475.
82. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study *JAMA* **2014**; 311: 1117-24.
83. Woller SC, Stevens SM, Adams DM; et al. Assessment of the Safety and Efficiency of Using an Age-Adjusted D-dimer Threshold to Exclude Suspected Pulmonary Embolism. *Chest* **2014**; 146: 1444-51.
84. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2013**; 346: f2492.
85. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M. High plasma levels of Factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2000**; 343: 457-62. Legnani C, Mattarozzi S, Cini M, et al. Abnormally short activated partial thromboplastin time values are associated with increased risk of recurrence of venous thromboembolism after oral anticoagulation withdrawal. *Br J Haematol* **2006**; 134: 227-32.

Anticoagulantes Orales. Control y Complicaciones.

RAUL ALTMAN, HÉCTOR LUCAS LUCIARDI.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE CAPÍTULO.

- ACODs** Anticoagulantes orales de acción directa.
HBPM: Heparina de bajo peso molecular.
PIVKA: Proteína inducida por ausencia de vitamina K.
RIN (INR): Razón Internacional Normalizada.

CONTENIDOS.

El Balance Prevención / Seguridad. Neutralización del efecto anticoagulante de los dicumarínicos. Neutralización del efecto anticoagulante de los ACODs. Frente a una hemorragia aguda. Frente a una cirugía programada. La interrupción de la medicación en pacientes con Fibrilación Auricular. ¿Debe controlarse el efecto anticoagulante de los ACODs ? La Hemorragia, la trombosis y los potenciales niveles anticoagulantes.

EL BALANCE PREVENCIÓN/SEGURIDAD.

El beneficio de una medicación antitrombótica no solo debe medirse por su efecto de prevención del tromboembolismo arterial o venoso sino que, por otra parte, no incremente las complicaciones hemorrágicas. Es decir debemos tener un balance eficacia / seguridad donde predomine la capacidad antitrombótica. Se considera como una regla de oro que un fármaco que mejora la eficacia antitrombótica potencialmente irá acompañado de un incremento en el riesgo sangrado. Los estudios muestran globalmente que, efectivamente, el aumento de la prevención se acompaña de un incremento de las complicaciones hemorrágicas mayores o menores. Este punto tiene enorme importancia en los estudios de fase 4, cuando la medicación es de uso cotidiano sin los controles rigurosos, la supervisión extrema y la selección de pacientes incluidos en los estudios de fase 3.

Hasta hace poco y aun no ha desaparecido para todos, una de las condiciones que dificultarían el uso de los ACODs es la falta de antidotos que neutralicen su actividad anticoagulante, no obstante la corta vida media de estos compuestos (*Capítulo 1, Tabla 2*) que probablemente hagan innecesaria, en la mayoría de los casos de cirugía programada, la utilización de inhibidores específicos. Ante la eventualidad de una urgencia hemorrágica, es necesario contar con antidotos que permitan neutralizar el efecto del anticoagulante y, de esa manera, detener el sangrado.

NEUTRALIZACIÓN DEL EFECTO ANTICOAGULANTE DE LOS DICUMARÍNICOS.

La reversión del efecto anticoagulante de los dicumarínicos con la sola suspensión de la medicación varía de acuerdo con la droga empleada. Con la acenocumarina la normalización del tiempo de protrombina partiendo de un RIN (INR) terapéutico (2.0-3.0) puede tardar entre 2-3 días y 4-5 días pueden ser necesarios cuando se utiliza warfarina. Si se administra Vitamina K1 por vía endovenosa la normalización se puede conseguir entre 6 y 24 horas. La administración oral también puede utilizarse con efectos algo más retardado y es la que con frecuencia se utiliza frente a RIN muy excedido del nivel terapéutico, pero sin signos de sangrado. Los PIVKA circulantes en plasma constituyen los pro-factores K-dependientes, se transforman en los factores pro-coagulantes II, VII, IX y X activos por efecto de la vitamina K normalizando también los inhibidores naturales K-dependientes principalmente las proteínas C y S.

Cuando estamos en presencia de una hemorragia aguda o frente a la necesidad imperiosa de una cirugía de urgencia, la administración de complejo protrombínico (contiene factores K-dependientes) o factor VII activado puede normalizar la hemostasia en alrededor de 15 minutos luego del bolo endovenoso. Finalmente puede administrarse

plasma, pero los lapsos para la normalización del tiempo de protrombina pueden lograrse, dependiendo de las dosis, hasta 24-36 horas después.

La administración endovenosa de vitamina K puede producir efectos anafilácticos, aunque su frecuencia es muy baja. La administración del complejo protrombínico o del factor VII activado incrementa el riesgo tromboembólico. La administración de plasma debe evitarse cuando la hipervolemia constituya una contraindicación para el paciente.

NEUTRALIZACIÓN DEL EFECTO ANTICOAGULANTE DE LOS ACODs.

• Frente a una hemorragia aguda.

En ausencia de agentes específicos que puedan revertir el efecto de los ACODs se propusieron medidas diversas para detener una hemorragia¹.

El uso de concentrados de complejo protrombínico y tal vez el Factor VII activado (Novoseven®) estarían indicados para revertir el efecto de los inhibidores del Factor Xa, aunque no completamente, dependiendo del tiempo que ha transcurrido desde la administración del ACOD. La administración de concentrados protrombínicos² y el Novoseven según estudios en sujetos sanos, pueden neutralizar el efecto del rivaroxabán (y tal vez los otros inhibidores del Factor Xa), y sólo parcialmente el del dabigatran^{3,4}. El uso de carbón activado si la ingesta fue no más allá de 2 horas, neutraliza el efecto anticoagulante en el 75% en 1 hora y desaparece en 2 horas.

Contrariamente a lo que sucede con los dicumarínicos que inhiben la formación de los factores K dependientes, con rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán, se neutraliza el efecto anticoagulante del Factor Xa por lo cual, cuando un antídoto se combina con la droga presente en el plasma, el Factor X se encuentra inmediatamente disponible para participar normalmente en el mecanismo de coagulación y normalizar la hemostasia.

La indicación de diálisis para la eliminación de la medicación sólo sería posible frente a drogas con poca afinidad por las proteínas plasmáticas como el dabigatran, pero no para los demás fármacos con fuerte unión a las proteínas plasmáticas⁵.

Si bien sólo está disponible en el mercado farmacéutico el antídoto para el dabigatran a un costo prohibitivo para Latinoamérica y muchos otros países, hay antídotos ya estudiados en fase 2 y en fase 3, que permitirán inhibir el efecto de los otros ACODs en caso de hemorragias agudas o previo a cirugías, o a maniobras invasivas^{6,7}.

IDARUCIZUMAB (BI 65075) es un anticuerpo monoclonal humanizado y reducido a un fragmento Fab generado como anticuerpo en el ratón de actividad directa contra el dabigatran por el que tiene una afinidad 350 veces mayor que por la trombina. Estudios en fase 3 ya completados y otros en marcha facilitaron su aprobación por la

FDA para el tratamiento de las hemorragias producidas por la ingesta de dabigatran. Se administra en una dosis total de 5g o en 2 dosis, en 2 bolos endovenosos continuados de 2.5g, separados uno de otro por no más de 15 minutos. En situaciones de emergencia (sangrado incotrolado o necesidad de un procedimiento invasivo o cirugía de emergencia), idarucizumab en el estudio **RE-VERSE AD** revertió de manera rápida, duradera y segura el efecto anticoagulante del Dabigatrán⁸. El tiempo de trombina diluido (dTT) o el tiempo de coagulación de ecarina se normalizó en casi el 100% de los casos.

ANDEXANET (*r-Antidote, PRT064445*) es una molécula recombinante, forma truncada del factor X enzimáticamente inactivo (no posee la capacidad de la γ -carbonización del Factor X pero retiene su habilidad para unirse directamente a los inhibidores del factor X activado) que de manera dosis dependiente, inhibe la actividad del rivaroxaban y apixaban sobre el factor Xa, permitiendo la corrección ex vivo de las pruebas de coagulación. De esa manera el Factor X fisiológico propio del paciente estaría disponible para desarrollar su actividad normal. Probablemente sería efectivo en las hemorragias debidas a rivaroxaban, apixaban y edoxaban. En un estudio de fase 3, la administración endovenosa de un bolo de andexanet alfa revertió en forma inmediata y significativa el efecto anticoagulante del apixaban (estudio **ANEXA-A**). El estudio se realizó en 33 voluntarios sanos tratados con apixaban 5 mg 2 veces al día durante 4 días⁹. Aparentemente este compuesto está libre de efectos protrombóticos o inmunológicos.

ARIPAZINE (*PER977*) es una molécula sintética de bajo peso molecular, soluble en agua, estudiada para unirse específicamente a la heparina no fraccionada y a la HBPM y que tendría una amplia acción inhibiendo a todos los ACODs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban) revirtiendo sus efectos anticoagulantes.

Después de la administración de 60 mg de edoxaban a 80 voluntarios sanos, el tiempo de coagulación aumento 37% por encima de los valores basales, que con la administración endovenosa de PER977 de 100 a 300 mg 3 horas después del edoxaban, disminuyó hasta un 10% por encima de los valores normales el tiempo de coagulación, a los 10 minutos, o aún en menor tiempo (comparado con el placebo que retorno a valores normales después de 15-18 horas). El efecto se mantuvo durante 24 horas no detectándose pruebas que pudieran sugerir un estado de hipercoagulabilidad. Hubo si algunos efectos adversos por mencionar: enrojecimiento facial y peroral, cefalea, calambre muscular¹⁰.

- **Frente a una cirugía programada.**

Se ha mencionado con anterioridad que probablemente la corta vida media de estos compuestos haga innecesaria, en la mayoría de los casos de cirugía programada, medidas especiales salvo la suspensión de la medicación. Una prueba coagulométrica adecuada podría darnos una idea de falta de actividad anticoagulante y en ese aspecto soste-

nemos que la prueba de veneno de serpiente Russel con cefalina (llamada habitualmente RVV-confirm®) mostró que esta prueba podría proporcionar un dato útil para indicar falta de actividad del rivaroxaban¹¹ y, tal vez también la de los otros anticoagulantes que actúan sobre el FXa. El tiempo de trombina es una prueba muy sensible frente al dabigatran y su normalización indicaría con seguridad la falta de actividad antitrombínica de esta droga¹².

La depuración renal y la vida media de los fármacos son factores determinantes para establecer el intervalo que debemos dejar entre la suspensión de la terapéutica y el acto quirúrgico. En la *Tabla 1* seguimos los lineamientos recientes de la literatura y por propios resultados para indicar los tiempos de suspensión de los ACODs frente a una cirugía programada. No incluimos las cirugías con baja probabilidad de hemorragias pues en esas cirugías, a igual que con los pacientes bajo tratamiento con dicumarínicos, la suspensión de la medicación no es necesaria^{13,14}. Ejemplos de ello son cirugía o biopsia de piel, endoscopias sin biopsia, cirugía menor periférica, plástica, cirugía ocular de cámara anterior del ojo (cataratas), exodoncias, colocación de catéteres centrales o intubaciones.

¿Es útil el puente con Heparina en la interrupción de la medicación anticoagulante en pacientes?. Experiencia en pacientes con fibrilación auricular.

Es una práctica difundida que ante la necesidad de interrumpir el tratamiento anticoagulante con los dicumarínicos en pacientes con fibrilación auricular, los antagonistas de la vitamina K deberían ser suplantados por un anticoagulante de acción corta como la heparina regular no fraccionada o mejor por una HBPM.

TABLA 1

Tiempos de suspensión de la medicación anticoagulante de acuerdo al riesgo de hemorragia y a la función renal.

	Dabigatran		Rivaroxaban / Edoxaban		Apixaban	
	Medio	Alto	Medio	Alto	Medio	Alto
Riesgo de hemorragia quirúrgica	Medio	Alto	Medio	Alto	Medio	Alto
Depuración renal de la creatinina	Suspender los ACODs antes de la cirugía					
• ≥ 80 ml/min	24 hs	48 hs	24 hs	48 hs	24 hs	48 hs
• 50 a 80 ml/min	36 hs	72 hs	24 hs	48 hs	24 hs	48 hs
• 30 a 50 ml/min	48 hs	96 hs	24 hs	48 hs	24 hs	48 hs
• 15 a 30 ml/min	No debe	indicarse	36 hs	48 hs	36 hs	48 hs
• ≤ 15 ml/min	No deben indicarse estas medicaciones					

Implementar puente con heparinas en pacientes tratados con dicumarínicos fue discutido en diversos trabajos publicados. No existen pruebas definitivas sobre el beneficio de la interrupción temporaria en pacientes con fibrilación auricular que serán sometidos a procedimientos invasivos.

No se sabía con certeza si realizar puente con heparina podía mejorar la prevención y seguridad al compararlo con no suplantarlo por heparina en situaciones especiales.

En el estudio controlado **BRIDGE**¹⁵, los pacientes con fibrilación auricular que recibían tratamiento con warfarina que debió interrumpirse por una operación electiva u otro procedimiento invasivo electivo, la interrupción de la anticoagulación fue no inferior al puente perioperatorio con heparina de bajo peso molecular para la prevención del tromboembolismo arterial con disminución del riesgo de sangrado mayor.

En el registro **ORBIT-AF**¹⁶ con 7372 pacientes ambulatorios incluidos hubo 2803 interrupciones, en 2200 pacientes, durante un periodo de seguimiento de 2 años con el empleo en la mayoría de los casos de HBPM como puente y se encontró que los accidentes hemorrágicos fueron más frecuentes en los pacientes donde se hizo puente (5%) que en los que no se indicó heparina (1.3%, $p < 0.0001$). A su vez la incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o embolias sistémicas junto a hemorragias mayores, necesidad de hospitalización o mortalidad dentro de los 30 días fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron heparina como puente (13%) comparado con los que no hicieron puente (6.3%). Estos resultados ponen en duda la necesidad de realizar tratamiento temporales con heparina como puente al uso de dicumarínicos en los pacientes que se someterán a procedimientos invasivos. Se debe destacar nuevamente que la interrupción del tratamiento anticoagulante oral no es necesario en situaciones de bajo riesgo de sangrado y de bajo riesgo tromboembólico¹⁷.

Conclusiones similares obtienen Kim y col cuando, en presencia de una fibrilación auricular no valvular, se inicia la terapéutica de prevención tromboembólica con heparina en espera de llegar con warfarina a un nivel adecuado de anticoagulación. En 5327 pacientes seguidos los primeros 30 días, el uso de heparina aumento las hemorragias sin beneficio en la prevención del accidente cerebrovascular isquémico¹⁸.

¿Cual es la conducta con los nuevos anticoagulantes orales de acción directa en caso de necesidad de la interrupción transitoria por procedimientos invasivos?

Como se mostró en la *Tabla 1* en pacientes con función renal normal, la suspensión 24 horas previas será suficiente para tener seguridad durante el procedimiento. Ya se ha mencionado que ante esta situación, una prueba coagulométrica (RVV-confirm®) puede asegurar que no hay efecto anticoagulante residual y que el tiempo de trombina normal, asegura la falta de actividad anticoagulante residual, cuando el paciente esta medicado con dabigatran. El reinicio de la anticoagulación con los nuevos anticoagulantes orales dependerá de las condiciones del paciente, ya que todos los ACODs tienen un pico de acción máxima entre las 2 y 3 horas de su ingestión oral.

¿Debe controlarse el efecto anticoagulante de los ACODs ?

Se han propuesto diferentes pruebas de laboratorio para establecer el efecto de los ACODs sobre la coagulación^{19,20}, pero la mayoría de estos estudios se han realizado agregando in vitro diferentes concentraciones de la droga a plasmas de individuos normales. Es decir, no se ha tenido en cuenta la biodisponibilidad de la droga una vez administrada, ni las potenciales interacciones medicamentosas. Por ello es dable suponer que, el efecto de los ACODs basado en sus características farmacológicas y farmacodinamias in vitro no se cumplan plenamente cuando se administran a los pacientes, y el control de su efecto anticoagulante sería necesario o aun, imprescindible en situaciones como las expuestas en la *Tabla 2*. Si bien las interacciones con alimentos son aún poco reconocida, conocemos muchas de las interacciones con los medicamentos.

TABLA 2

Situaciones donde el control de los ACODs resultaría necesario o imprescindible.
• Hemorragias agudas.
• Previo a cirugías o a maniobras invasivas.
• Posibilidad de sobredosis o de niveles sub-terapéuticos.
• Insuficiencia renal moderada a severa.
• Severa insuficiencia hepática según la metabolización del ACOD.
• Interacción de drogas.
• Valorar la adherencia al tratamiento.
• Pacientes de edad avanzada.
• Obesos o muy delgados.

Como se ha mencionado en el *Capítulo 1*, en los estudios publicados se sostiene que algunas de las fármacos que nos ocupan pueden ser administradas 1 vez al día. Otros estudios indican que los pacientes que tomaron rivaroxaban 20 mg/24 horas tuvieron una variación amplia de su concentración plasmática medida por actividad anti FX activado por método cromogénico, tanto en el pico (máxima actividad) como en el valle (mínima actividad). Cuando las dosis es 15 mg c/24 horas los valores son bastante similares a los que se logra con la dosis de 20 mg (*Tabla 3*)^{21, 22}.

Altman y col²³ utilizando un método coagulométrico, el RVV-Confirm advierten que los pacientes que tomaron Rivaroxaban 20 mg/24 horas tuvieron una variación amplia de su actividad coagulometrica medida tanto en el pico (máxima actividad) como en el valle (mínima actividad), punto que muestra la necesidad de control de estos pacientes para adecuar la dosis de Rivaroxaban. De manera similar con 10 mg/día la concentración pico y valle varía considerablemente. En la *Tabla 4* puede observarse que podría haber pacientes cuyos niveles de Rivaroxaban fueran excesivamente bajos a las 18 y 24 horas lo que determinaría falta de protección trombotica lo que hace suponer que dar la

medicación cada 12 horas pudiera mejorar el perfil de prevención. En otras circunstancias, la dosis administrada cada 24 horas, tomando los parámetros a los que nos referiremos luego (R-RVVconfirm), en el punto pico, puede que hubiere un efecto anticoagulante excesivo y sea necesario disminuir la dosis del Rivaroxaban (*Figura 1*).

TABLA 3

Niveles de Rivaroxaban a varios puntos luego de la ingestión de la medicación.

Rivaroxaban c/24 hs	20 mg.	15 mg	10 mg
Concentración en ug / L			
A las 12 hs	121 (53.4-242)	121 (50.0-225)	37.8 (15.2-76.1)
A las 18 hs	73.5 (22.0-187)	70.4 (21.9-180)	17.9 (4.85-49.9)
A las 24 hs	44.7 (9.02-147)	44.4 (9.42-143)	8.54 (1.36-37.2)

TABLA 4

Niveles de actividad de Rivaroxaban (Altman R. 2017)

Rivaroxaban en plasma ug/L				
Dosis diaria	20 mg / dia		15 mg / dia	
	Pico	Valle	Pico	Valle
Media	230.4	35.8	253.8	48.8
DS	103.7	23.7	88.8	26.4
Maxima	445.2	87.5	478.8	96
Minima	53.6	1.9	108.6	9
N =	42		34	

DS: Desviacion estandard

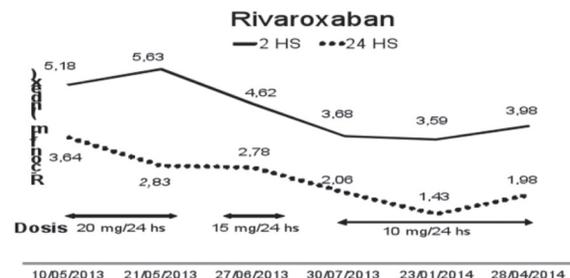


FIGURA 1

Modificación de la dosis de Rivaroxaban según valores de la prueba coagulo métrica y los valores R-C (tiempo paciente / tiempo normal).

Como se ve en la *Tabla 5* algo similar sucede con los otros ACODs²⁴. Pareciera que las variaciones dentro de los valores pico y valle fueran menores (¿tal vez más estables?) en los pacientes tratados con edoxabán.

Por lo tanto, la pregunta que se presenta es si las concentraciones de rivaroxaban medidas con el método cromogénico de anti-FX activado indican fehacientemente el nivel de inhibición de la coagulación como puede indicarlo un método coagulométrico. El método de anti-Factor Xa mide la concentración de droga y no la intensidad de la anticoagulación²⁵. Un punto de interés es poder determinar en que momento los pacientes en tratamiento con los ACODs han presentado el evento tromboembólico o la complicación hemorrágica. ¿Lo fue en el pico, en el valle o en un lapso intermedio entre ambos?. Se puede asumir que el tromboembolismo ocurre a las 24 hs de la ingesta, en el valle de la acción anticoagulante y la hemorragia con más probabilidad en el momento de máxima actividad entre 2-3 horas de la ingesta. Ello puede dar una idea de si la concentración de la droga está relacionada con las complicaciones, pero los estudios multicéntricos no mencionan estos detalles. Teniendo en cuenta las marcadas variaciones, se debería asumir que sin control, una proporción importante de los pacientes pueden estar expuestos a dosis anti-Factor X activado insuficientes o excesivas y ello puede determinar falta de protección tromboembólica o posibilidad de hemorragias. De lo expresado puede deducirse fácilmente que, si bien no hay aún puntos de corte, aceptados universalmente, para seguridad (nivel hemorrágico) y prevención (nivel protrombótico) estos puntos medidos como anti-Factor Xa por método cromogénico tendrían variaciones individuales muy amplias y aún, en los puntos valle mostrarían probablemente, escasa o nula protección trombótica²⁶.

TABLA 5

Niveles de los diferentes ACODs en el pico de actividad (alrededor de 2 hs de la ingestión del fármaco) o en el valle (alrededor de 24 hs o de 12 hs según la ingesta se haga cada 24 o cada 12 hs.)

Drogas y Dosis	Pico ng/ml	Valle ng/ml
Dabigatran 150 mg 2 x día	64-443	31-225
220 mg 1 x día	62-447	10-96
Rivaroxaban 10 mg 1 x día	91-195	1-38
20 mg 1 x día	160-360	4-96
Apixaban 2.5 mg 2 x día	36-100	20-94
10 mg 2 x día	122-412	30-412
Edoxaban 10 mg 1 x día	222-284	9-58
30 mg 1 x día	376-412	130-174
60 mg 1 x día	388-444	268-336

Altman y Gonzalez han propuesto un método coagulométrico y puntos de corte que están relacionados con los niveles de prevención y de sangrado, relacionados con el Factor X de la coagulación¹¹.

En 158 determinaciones realizadas en 56 pacientes tratados con rivaroxaban y tomando como punto de corte para hemorragias el ratio (valor del plasma paciente/valor plasma normal) de ≤ 4.5 y para prevención trombótica el ratio de ≥ 1.65 , se encontraron 66 valores (42%) que estuvieron por debajo del punto de corte de prevención y 10 valores (6.3%) por encima del punto de corte de riesgo hemorrágico. Es interesante señalar, que estos porcentajes que estarían fuera de rangos terapéuticos cuando se utiliza el rivaroxaban, están cercanos y aun algo mas elevados comparados con aquellos pacientes que están fuera de rango adecuado (INR / RIN 2.0-3.0) en el tratamiento con dicumarínicos.

Sumar a las especulaciones de laboratorio y poder determinar los eventos trombóticos y hemorrágicos, en un grupo importante de pacientes, dará validez a este criterio terapéutico. Pero no teniendo en este momento parámetros de comparación universalmente válidos y aceptados, se debe tratar de mantener a los pacientes medicados con rivaroxaban dentro de los puntos de corte señalados (R-C 1.65 y 4.5) a ser ajustados con los reactivos y los equipos que se usen para la determinaciones.

Por el momento la conclusión es que no se dispone aún de una prueba aceptada unánimemente para el control de los pacientes con ACODs, como tampoco están definidos los puntos potenciales de corte de eficacia-seguridad (trombosis / hemorragias)²⁷.

Una prueba de fácil acceso y rápida ejecución permitiría también valorar un adecuado efecto sobre la coagulación, ya que si bien la dosis unica diaria permite una mayor adherencia al tratamiento, no hay seguridad que mantenga en todos los pacientes un efecto anticoagulate adecuado y la falta de inhibición podría condicionar un lapso protrombotico en las horas previas a la nueva dosis²⁸.

De la literatura y de los resultados de Altman y col se deduce el valor de las pruebas que se realizan habitualmente en un laboratorio de coagulación que se muestran en la *Tabla 5*, donde se compara a los diferente ACODs, los dicumarínicos y la heparina regular no fraccionada.

Altman y col sostienen que la acción de una droga que modifica los parámetros de la coagulación debe ser controlada aunque, como se mencionó no se ha aceptado hasta el momento un método sencillo y eficaz para el control de los ACODs²⁹. El tiempo de protrombina modificado y el dosaje de antiFactor X activado usando una curva de referencia realizada con un ACOD son las pruebas propuestas para la actividad del Rivaroxaban y probablemente los otros inhibidores del Factor X activado. El tiempo de trombina diluido y el tiempo de ecarina son los propuestos para validar el efecto del Dabigatran.

Es conveniente puntualizar que al utilizar una prueba con un reactivo comercial, mezcla de veneno de serpiente Russel y fosfolípidos (RVVconfirm®) para establecer la actividad anticoagulante del Rivaroxaban y que, probablemente, pudiera extenderse a las otras drogas con actividad anti Factor X activado y, tal vez también en paciente bajo el tratamiento con dabigatran. La propuesta de Altman y col se basa en la comparación que se ha realizado in vitro en diversos estudios de laboratorio de hemostasia sobre concentra-

ciones diferentes de factor X. El valor R (índice o razón) es el resultado entre el tiempo en segundos hallado en la muestra a dosar dividido por el valor de la misma prueba obtenida en plasma normal. El R-RVVconfirm (R-C) se mostró como la prueba más sensible a las concentraciones decrecientes de Factor X que es el que se encuentra inhibido por el rivaroxaban, el apixaban y el edoxaban.

TABLA 6
Pruebas de coagulación que se usan habitualmente en el laboratorio.

	Tiempo de protrombina	Tiempo de tromboplastina parcial activado	Tiempo de trombina	Tiempo de Veneno Russel +Cefalina*	Dosaje cromogénico de anti- FXa
Heparina	Poco sensible	Sensible	Muy sensible	No sensible	Muy sensible
Dicumarínicos	Muy sensible	Poco sensible	No sensible	Sensible	Poco sensible
Dabigatran	Poco sensible	Moderadamente sensible	Muy sensible	Sensible	No sensible
Rivaroxaban	Sensible	Poco sensible	No sensible	Sensible	Muy sensible

Se diferencia el efecto de las medicaciones entre muy sensibles a las que prolongan marcadamente las pruebas o no sensibles a las que no afectan las pruebas de coagulación.

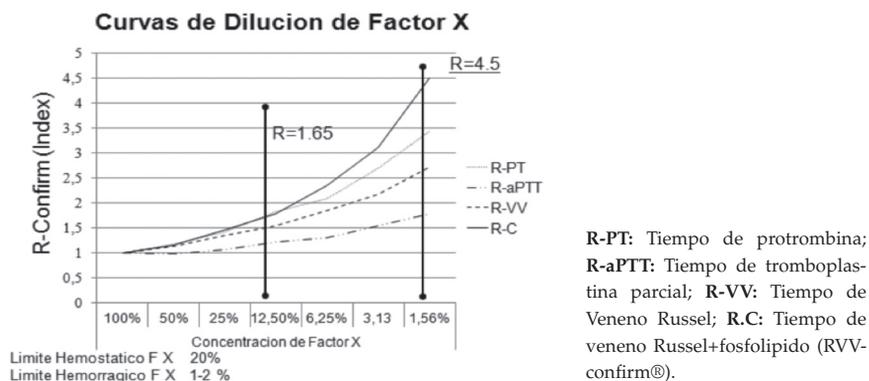


FIGURA 2
Plasma normal se diluyo con plasma deficitario en factor X (<1%) y se realizaron las curvas de referencia para los diferentes métodos.

LA HEMORRAGIA, LA TROMBOSIS Y LOS POTENCIALES NIVELES ANTICOAGULANTES.

La generación de trombina es la etapa final de la hemostasia y la trombosis. Después de un síndrome coronario agudo puede detectarse signos bioquímicos plasmáticos de

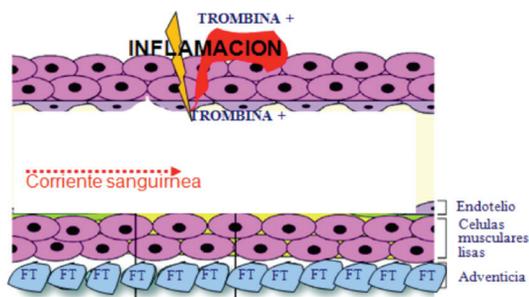
incremento de actividad de la coagulación con aumento en la velocidad en la formación y en la concentración trombínica^{30,31}. También en el post-operatorio o luego de un TEV el estado potencial de trombofilia se prolonga por varias semanas

La hemostasia normalmente es un proceso local, donde la generación de trombina es pequeña (*Figura 3*) y la coagulación comienza cuando se forma alrededor de 10-20 nmol/l de trombina³².

Furie y col mencionaron que luego de una lesión, la formación de fibrina deriva de la trombina generada por el factor tisural derivado de la pared del vaso³³. El proceso es localizado y la cantidad de factor tisural expuesto es pequeña, en un área limitada, sin activadores locales que persistan ya que los vasos no están ocluidos, sumado a la acción de los inhibidores naturales de la coagulación.

La trombosis arterial ocurre principalmente sobre una placa ateromatosa, o en una válvula en la trombosis venosa (*Figura 4*). En ambos casos, la inflamación promueve la ruptura de la placa o lesión valvular venosa, la generación muy significativa de trombina puede ocurrir por espacio de minutos o aun horas. El ateroma contiene abundante factor tisural que se expone a la corriente sanguínea e incrementa la formación de trombina en el medio circundante. El estasis, en un vaso parcial o totalmente ocluido, determina el incremento local de trombina, tanto libre como también la unida a la fibrina. La falta de flujo impide la dilución de los activadores. Inflamación, estasis y otros mecanismos favorecen el crecimiento del trombo intravascular con tendencia a la oclusión vascular.

La utilización de los ACODs y demás drogas antitrombóticas, tienen por objeto inhibir la potencial formación de trombina al inhibir el factor Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) o actuar sobre la trombina formada in situ (Dabigatran) o al neutralizar los factores K dependientes por los dicumarínicos. La relativamente escasa trombina que se forma en el caso de la hemostasia, en comparación con cantidad formada en el proceso trombótico, se verá afectada fuertemente por las drogas antitrombóticas con deterioro de



HEMOSTASIA

FIGURA 3

Hemostasia. Proceso localizado frente una agresión externa

la capacidad hemostática (Figura 5), y la potencial consecuencia puede ser la hemorragia³⁴. Por ello, excesos terapéuticos pueden condicionar riesgo hemorrágico y terapéuticas escasas aumentar el riesgo trombótico, especialmente con drogas de corta acción como los ACODs. Establecer los niveles de efectividad y seguridad con el control periódico de sus efectos anticoagulantes resultaría primordial en toda droga que modifique la coagulación.

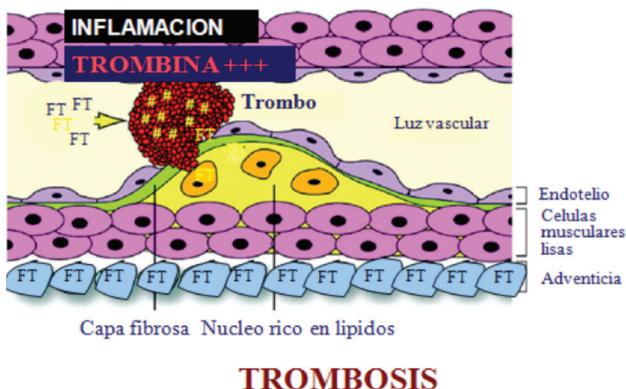


FIGURA 4
Trombosis. Proceso en el interior del vaso que tiende a extenderse y a ocluir la vena o la arteria.

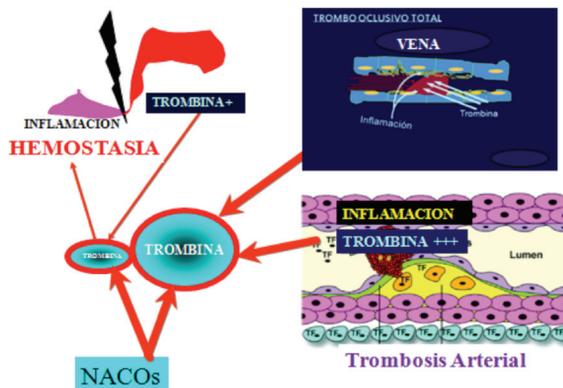


FIGURA 5
Balance Seguridad /Eficacia. El exceso de un anticoagulante excede la trombina hemostática y puede producir complicaciones hemorrágicas, ante un factor de riesgo agregado. Una terapéutica deficiente no es capaz de inhibir la trombina generada en un ateroma complicado o en una trombosis venosa profunda y favorecer las re-trombosis ya fuera arterial o venosa, cuando se presenta, concomitantemente, un factor de riesgo pro-trombótico.

REFERENCIAS.

1. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Subcommittee of the Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2017**; 135: e604-e633.
2. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* **2011**; 124: 1573-9.
3. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* **2012**; 108: 217-24.
4. Babilonia K, Trujillo T. The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants. *Thromb J* **2014**; 12: 8.
5. Battinelli EM. Reversal of new oral anticoagulants. *Circulation* **2011**; 124: 1508-10.
6. Vanden Daelen S, Peetermans M, Vanasche T, et al. Monitoring and reversal strategies for new oral anticoagulants. *Expert Rev Cardiovasc Ther* **2015**; 13: 95-103.
7. Ageno W, Büller HR, Falanga A, et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education Task Force White Paper. *Thromb Haemost* **2016**; 116: 1003-10.
8. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full cohort analysis. *N Engl J Med* **2017**; Jul 11. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. [Epub ahead of print].
9. Portola Pharmaceuticals announces phase 3 ANNEXA-A study of andexanet alfa and Eliquis met primary and secondary endpoints with high statistical significance. October 1, **2014**.
10. Ansell JE, Bakhru SH, Laulich BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* **2014**; 371: 2141-2.
11. Altman R, Gonzalez C. Simple and rapid assay for effect of the new oral anticoagulant (NOAC) rivaroxaban: preliminary results support further tests with all NOACs. *Thromb J* **2014**; 12: 7.
12. Hapgood G, Butler J, Malan E, et al. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples., *Thromb Haemost* **2013**; 110: 308-15.
13. Altman R., Casais P, Ceresetto J, et al. Recomendaciones para la interrupción de la terapéutica anticoagulante en el peri-operatorio y procedimientos invasivos *Rev Argent Hematología* **2012**; 16: 185-92.
14. Hapgood G, Butler J, Malan E, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* **2013**; 34: 2094-106.
15. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al on behalf of BRIDGE investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* **2015**; 373 (9): 823-33.
16. Steinberg BA; Peterson ED, Kim S, et al, on behalf of the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation. Findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* **2015**; 131: 488-94.
17. Kim TH, Kim JY, Mun HS, et al. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients: a multicenter propensity-matched analysis. *J Thromb Haemost* **2015**; 13: 182-90.
18. Francart SJ, Hawes EM, Deal AM, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *Thromb Haemost* **2014**; 11: 1133-40.
19. Gosselin RC, Adcock DM. The laboratory's 2015 perspective on direct oral anticoagulant testing. *J Thromb Haemost* **2016**, 14: 886-93.

20. Kitchen S, Gray E, Mackie I, et al, and on behalf of the BCSH committee. Measurement of non-Coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *BJH* **2014**; 166: 830-41.
21. Mueck W, Schwerts S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. *Thromb J* **2013**; 11: 10.
22. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. Einstein-DVT Dose-Ranging Study investigators. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood* **2008**; 112: 2242-7.
23. Altman R, Gonzalez CD. Supporting the use of a coagulometric method for rivaroxaban control: a hypothesis-generating study to define the safety cut-offs. *Thromb J* **2015**; 13: 26.
24. Douros A, Schlemm L, Bolbrinker J, Ebinger M, Kreutz R. Insufficient anticoagulation with dabigatran in a patient with short bowel syndrome. *Thromb Haemost* **2014**; 112: 419-20.
25. Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med* **2014**; Sep 22. doi: 10.1515/cclm-2014-0767.
26. Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thromb J* **2013**; 11: 11.
27. Tripodi A. Results expression for tests used to measure the anticoagulant effect of new oral anticoagulants. *Thromb J* **2013**; 11: 9.
28. ten Cate H. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J* **2013**; 11: 8.
29. Altman R. Perspectivas en el uso de los anticoagulantes orales directos. *Rev Fed Arg Cardiol* **2016**; 45 (1): 1-2.
30. Brummel-Ziedins K, Undas A, Orfeo T, et al. Thrombin generation in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease: dependence on plasma factor composition. *J Thromb Haemost* **2008**; 6: 104-10.
31. Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* **2003**; 102: 2731-5.
32. Hemker HC, Béguin S. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thromb Haemost* **1995**; 74: 134-8.
33. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* **2008**; 359: 938-49.
34. Altman R. Antithrombotic prevention in vascular disease: bases for a new strategy in antithrombotic therapy. *Thromb J* **2007**; 5: 11.

Prevención del Tromboembolismo Venoso.

RAUL ALTMAN, HÉCTOR LUCAS LUCIARDI.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE CAPÍTULO.

aFXa:	Anti-Factor X activado.
EMA:	European Medicines Agency.
FA:	Fibrilacion auricular.
FDA:	Food and Drugs Administration.
Gp-P:	Glicoproteína P.
HBPM:	Heparina de bajo peso molecular.
ACOD:	Anticoagulantes orales de acción directa.
NNT:	Numero necesario para tratar (1 beneficio x NNT).
NND:	Numero necesario para dañar (1 daño x NND).
RTC:	Reemplazo total de cadera.
RTR:	Reemplazo total de rodilla.
SC:	Subcutánea.
TEP:	Tromboembolia pulmonar.
TEV:	Tromboembolismo venoso.
TVP:	Trombosis venosa profunda.

CONTENIDOS.

Métodos de prevención del TEV. Prevención del Tromboembolismo venoso. Estudios de prevención con Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban. Prevención con Betrixaban.

MÉTODOS DE PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO.

Los métodos de prevención tromboembólica pueden ser farmacológicos o no farmacológicos. En la *Tabla 1* se resumen los métodos de prevención del TEV.

TABLA 1

Métodos para la prevención del TEV.

FARMACOLOGICOS	No FARMACOLOGICOS
Heparina regular	Medias elásticas
Heparinas de bajo peso molecular	Compresión neumática
Anticoagulantes orales	Deambulacion precoz
Pentasacáridos	Métodos de interrupción de la vena cavaa
Antitrombónicos directos orales	
Anti-Factor Xa directos orales	

Desde la aprobación de las heparinas de bajo peso molecular para la prevención del tromboembolismo venoso los estudios se han focalizado primeramente, en los pacientes que serian sometidos a cirugía ortopédica, especialmente reemplazo total de cadera (RTC) y reemplazo total de rodilla (RTR). Las dosis varían como también el tiempo de profilaxis. Referente a las dosis hay 2 esquemas terapéuticos básicos, tomando como referencia a la enoxaparina: 40 mg subcutánea comenzando 12 hs antes de la cirugía (Europa) o 30 mg cada 12 hs comenzando 12 a 24 hs después de la cirugía (EEUU). En cuanto a la prolongación de la prevención entre 10-14 días en reemplazo de rodilla o hasta los 28-35 días en los reemplazos de cadera, ya que se sostiene que el estado protrombótico luego de la cirugía de cadera, se mantenían mas allá de la 5 semanas¹.

La introducción en el mercado farmacéutico de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), significó la posibilidad de una terapéutica eficaz y a la vez sencilla de administrar. Los niveles de heparinemia cuando se utilizan las HBPM, medidas como anti-Factor X activado por el método de substratos cromogénico, en la prevención del TVE se encuentran entre 0.2-0,5 UI/ml.

La heparina regular o heparina no fraccionada (*HRNF*), es un extracto tisular de pulmón o intestino animal preferentemente porcino, parcialmente purificado, con pesos moleculares variables (3500 a 36.000 daltons) que engloba tanto una actividad antitrombínica como una actividad inhibidora del Factor X activado. Las HRNF, no pueden ser sintetizadas en el laboratorio. La purificación de la heparina, dio lugar a las heparinas de bajo peso molecular (*HBPM*) (4000 a 7000 daltons). Las heparinas de bajo peso molecular tienen menor capacidad para inhibir a la trombina pero mantienen la actividad anti-Factor Xa como las heparinas regulares. Ambas liberan además el TFPI, inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación. La actividad anticoagulante de la heparina depende de su

pentasacárido que le confiere su alta afinidad por la antitrombina, potenciando principalmente, la inhibición de la trombina y del Factor X activado por la antitrombina. También fue un adelanto importante la aparición de los pentasacáridos, compuestos de síntesis que también pueden utilizarse en la prevención de las trombosis venosas.

Como era razonable, con la aparición de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (**ACODs**), los estudios se focalizaron en los mismos tipos de cirugía tomando como referencia las heparinas de bajo peso molecular, principalmente enoxaparina.

Los 3 ACODs que se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico de Argentina fueron aprobadas por las agencias regulatorias tanto en los Estados Unidos como en Europa y son también utilizadas en la mayoría de los países de Sudamérica. Recientemente la FDA incorporo dentro de las drogas con efecto anti Factor X activado (aFXa) al edoxaban (aprobado hace varios años en Japón) para la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de los accidentes vasculocerebrales isquémicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FA). El edoxaban aun está pendiente de aprobación en Argentina al momento de este escrito. Finalmente el betrixaban acaba de ser aprobado (23 de junio de 2017) por la FDA, para la profilaxis del TEV en pacientes adultos hospitalizados por una enfermedad médica aguda en riesgo de presentar una complicación tromboembolia.

En el *Tabla 2* se señalan las indicaciones de los ACODs tanto en prevención del TEV como en prevención del tromboembolismo en pacientes con FA.

TABLA 2

Métodos para la prevención del TEV.

	Aprobado por FDA: Food and Drugs Administration	Aprobado por EMA: European Medicines Agency
Dabigatran	Prevención del stroke en fibrilación auricular. Tratamiento de la TVP pretratados por 10 días con heparina	Prevención de TEV en cirugía ortopédica. Tratamiento de FVP y TEP. Prevención del stroke en fibrilación
Rivaroxaban	Prevención del stroke en fibrilación auricular. Prevención de TEV en cirugía ortopédica. Tratamientos de la TPV	Prevención del stroke en fibrilación auricular. Prevención de TEV en cirugía ortopédica
Apixaban	Prevención del stroke en fibrilación auricular. Prevención de TEV en cirugía ortopédica. Tratamiento de la TVP	Prevención de TEV en cirugía ortopédica. Prevención del stroke en fibrilación auricular.
Edoxaban	Prevención del stroke en fibrilación auricular. Prevención del TEV en cirugía ortopédica. Tratamientos de la TVP pretratados con heparina	Prevención del tromboembolismo venoso. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Prevención del tromboembolismo arterial.

En la *Tabla 3* se indican las dosis de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban) que se utilizan en prevención del tromboembolismo venoso y derivan de grandes estudios oportunamente publicados.

TABLA 3

Dosis y forma de inicio de los ACODs en prevención del TEV.

Medicación	Dosis	Inicio
Dabigatran	75, 110 ó 220 mg c/24 hs.	1-4 hs post-operatorio
Rivaroxaban	10 mg c/24 hs	6-10 hs post-operatorio
Apixaban	2.5 mg c/12 hs	12-14 hs post-operatorio
Edoxaban	30 mg c/24 horas	6-24 hs post-operatorio

El régimen de las HBPM utilizadas en los estudios de prevención, al compararlas con los nuevos anticoagulante orales (ACODs), fue 40 mg SC comenzando 12 h antes de la cirugía (Europa) o 30 mg c/12 hs comenzando 12 a 24 hs después de la cirugía (EEUU). En los estudios de prevención con Edoxaban, la HBPM se indico 20 mg c/12 hs iniciando la terapéutica entre 24 y 36 horas post-cirugía. La dosis de Edoxaban se disminuye a 30 mg c/ 24 horas en pacientes con una depuración de creatinina 30-50 ml/min, o peso ≤60 kg, o en tratamiento concomitante con drogas con fuerte inhibición de la Gp-P.

PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO.

Como pueden verse en la *Tabla 4* los estudios de prevención para obtener la autorización de las agencias de control para comercializar las drogas se realizaron exclusivamente en pacientes sometidos a cirugía ortopédica. La aprobación del betrixaban se basó en el estudio APEX en pacientes clínicos internados, no tiene aprobación aun, para las otras indicaciones.

TABLA 4

Estudios de fase 3 en prevención del tromboembolismo venoso (TEV).

Droga	TVP prevención en Traumatología	TVP prevención en pacientes clínicos
Dabigatran	RE-MODEL RE-MOBILIZE RE-NOVATE RE-NOVATE II	
Rivaroxaban	RECORD I RECORD II RECORD III RECORD IV	MAGELLAN
Apixaban	ADVANCE I ADVANCE I ADVANCE II	ADOP I
Edoxaban	STARS E-3 STARS J-4 STARS J-5	

Ya se mencionó en el Capítulo 2, que la frecuencia del TEV en los pacientes clínicos superan en ocasiones la de los pacientes quirúrgicos, frente a factores de riesgo específicos, sinembargo el índice de prevención en pacientes no quirúrgicos dista de ser la adecuada.

En el estudio **ENDORSE** se recolectaron datos sobre 37.356 pacientes no quirúrgicos >40 años de 358 hospitales de 32 países. Menos del 40% de los pacientes con riesgo de tener un TEV (según las guías del American College of Chest Physicians del año 2004) recibieron profilaxis adecuada². La implementación, en los centros de salud, de las guías para la profilaxis antitrombótica puede incrementar la adherencia de los médicos a las terapéuticas de prevención, de enfermedades con riesgo trombótico, con probada eficacia³.

En los estudios de prevención de tromboembolismo venoso los diferentes ACO-Ds se comparan con una dosis de enoxaparina 40 mg cada 24 horas que es la dosis utilizada habitualmente en Europa, o con 30 mg c/12 horas que se utiliza mayormente en USA.

• Estudios de prevención con DABIGATRAN (Tabla 5 y 6).

TABLA 5

Estudios de prevención (eficacia) de TEV con Dabigatran.

Estudio	Paciente	n	Dabigatran	Enoxaparina	Duración (en días)	TEV Total + Mortalidad (%)	NNT
Re-MODEL	RTR	2101	220 mg/24 hs	40 mg/24 hs	6-10	36.4 vs 37,7	77
			150 mg/24 hs			40.5 vs 37.7	36
Re-NOVATE	RTC	3494	220 mg/24 hs	40 mg/24 hs	28-35	6.0 vs 6.7	143
			150 mg/24 hs			8.6 vs 6.7	53
Re-MOBILIZE	RTR	2615	220 mg/24 hs	30 mg 2x día	12-15	31.1 vs 25.3	17
			150 mg/24 hs			33.7 vs 25.3	12
Re-NOVATE II	RTC	2055	220 mg/24 hs	40 mg/24 hs	28-35	7.7 vs 8.8	91

RTR: Reemplazo total de rodilla; RTC: Reemplazo total de cadera; TEV: tromboembolismo venoso, enoxaparina se administro por vía subcutánea.

TABLA 6

Estudios de seguridad (hemorragias) de TEV con Dabigatran.

Estudio	Paciente	n	Dabigatran	Enoxaparina	Duración (en días)	Hemorragias (%)	NNT
Re-MODEL	RTR	2101	220 mg/24 hs	40 mg/24 hs	6-10	1.5 vs 1.3	500
			150 mg/24 hs			1.3 vs 1.3	-----
Re-NOVATE	RTC	3494	220 mg/24 hs	40 mg/24 hs	28-35	2.0 vs 1.6	250
			150 mg/24 hs			1.3 vs 1.6	333
Re-MOBILIZE	RTR	2615	220 mg/24 hs	30 mg 2x día	12-15	0.6 vs 1.4	125
			150 mg/24 hs			0.6 vs 1.4	125
Re-NOVATE II	RTC	2055	220 mg/24 hs	40 mg/24 hs	28-35	1.4 vs 0.9	200

RTR: Reemplazo total de rodilla; RTC: Reemplazo total de cadera; Enoxaparina vía subcutánea.

Dabigatran etexilato en el estudio RE-NOVATE⁴ fue tan eficaz como enoxaparina para reducir el riesgo de tromboembolismo venoso después de la cirugía de reemplazo total de cadera, con un perfil de seguridad similar.

En el RE-NOVATE II⁵, estudio controlado de no inferioridad, la profilaxis prolongada con dabigatran oral 220 mg una vez al día fue tan eficaz como enoxaparina SC de 40 mg una vez al día para reducir el riesgo de TEV después de una artroplastia total de cadera, y superior a enoxaparina para reducir el riesgo de TEV grave, con riesgo de sangrado y perfiles de seguridad similares.

Según Hankey y Eikelboom⁶ el meta-análisis de estos 4 estudios indican que el dabigatran 220 mg comparado con enoxaparina 40 mg/24 hs o enoxaparina 30 mg/12 hs tendría similar eficacia y riesgo de hemorragias, destacando que el efecto adverso más frecuente se vincula con el aparato gastrointestinal. La dosis aprobada para la mayoría de los pacientes es de 110 mg/24 horas, iniciando la medicación entre 1 y 4 horas después de la cirugía y continuando con 220 mg/24 hs durante 10 días en pacientes con reemplazo total de rodilla, o durante 28 a 35 días en aquellos sometidos a reemplazo total de cadera. En pacientes mayores de 75 años la dosis debe ser la mitad de la indicada más arriba con similar indicación en los pacientes con moderado deterioro de la función renal (depuración de creatinina de 30-50 ml/min) y está contraindicado cuando la depuración de creatinina es ≤ 30 ml/min.

Es difícil y poco probable poder hacer un meta-análisis de pacientes que reciben dosis diferentes y cirugías diferentes. Por ejemplo, no parece haber diferencias en los sangrados, sin embargo el uso de enoxaparina 30 mg c/12 horas tendría mayor sangrado (NNT 125) que los pacientes tratados con 40 mg/día. Pero, al mismo tiempo la utilización del esquema americano (30 mg de enoxaparina c/12 horas) va acompañado de una disminución evidente de complicaciones TEV+ mortalidad (NNT 17 y 12) por lo que el balance prevención / seguridad está a favor de enoxaparina. Igualmente en el reemplazo total de rodilla la prevención es similar o algo mejor (NNT 76) con dabigatran 220 mg/día pero cuando se utiliza dabigatran 150 mg/día el balance se inclina en prevención a favor de enoxaparina sin aumento de las hemorragias (NNT 36).

• Estudios de prevención con RIVAROXABAN.

La *Tabla 7* muestra los estudios comparativos de prevención de TEV, entre Rivaroxaban y Enoxaparina, en pacientes traumatológicos.

TABLA 7

Estudios de fase 3 en prevención del tromboembolismo venoso (TEV).

Estudios	Ptes randomizados	Dosis	Duración	Comparación con Enoxaparina
RECORD 4 (RTR)	3148	10 mg c/24 hs	10-14 días	30 mg cada 12 hs durante 10-14 días
RECORD 3 (RTR)	2531	10 mg c/24 hs	10-14 días	40 mg cada 24 hs durante 10-14 días
RECORD 2 (RTC)	2509	10 mg c/24 hs	31-39 días	40 mg cada 24 hs durante 10-14 días
RECORD 1 (RTC)	4541	10 mg c/24 hs	31-39 días	40 mg cada 24 hs durante 31-39 días

RTR: Reemplazo total de rodilla; RTC: Reemplazo total de cadera.

El programa **RECORD** tiene su base en estudios preliminares, dosis/respuesta (fase 2)^{7,8,9} en los que se establecieron la dosis a utilizar en los estudios de fase 3.

En los estudios **RECORD 1**¹⁰, **2**¹¹, **3**¹² (*Tabla 7, Figura 1-2*) se comparó Rivaroxaban 10 mg cada 24 horas, iniciado 6-8 horas después de la cirugía vs enoxaparina 40 mg c/24 hs iniciado 12 horas previas a la cirugía en pacientes con reemplazo total de rodilla. En el **RECORD 4**¹³ dosis similares de Rivaroxaban se comparan con enoxaparina 30 mg cada 12 horas. En todos los estudios los puntos finales de eficacia y seguridad fueron similares. La eficacia primaria combinada TVP +TEP no fatal + mortalidad total en los primeros 13-17 días de la cirugía. Al evaluar la seguridad, se tomaron en cuenta las hemorragias que se presentaron hasta 2 días luego de discontinuada la medicación.

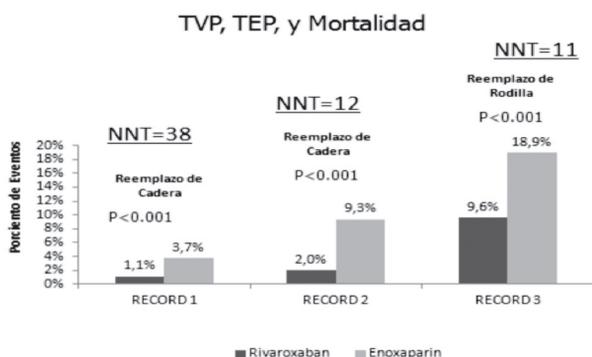


FIGURA 1

Estudios Record 1, 2 y 3. Valores de los puntos de eficacia comparando Rivaroxaban con Enoxaparina.

En el estudio **RECORD 1**⁸ (*Figuras 1,2*) el punto primario combinado de eficacia de tromboembolismo venoso total (todas las TVP, mas el tromboembolismo pulmonar no fatal y las muertes totales por cualesquier causa) fue significativamente menor en el grupo tratado con Rivaroxaban.

En el estudio **RECORD 2**⁹ (*Figuras 1,2*) los resultados fueron también a favor del uso del Rivaroxaban y las hemorragias en ambos estudios fueron similares a los pacientes donde se utilizó Enoxaparina.

En el estudio **RECORD 3**¹⁰ (*Figuras 1,2*): también Rivaroxaban fue más efectivo que enoxaparina en prevención con resultados similares en seguridad (hemorragias totales) en pacientes sometidos a reemplazo de rodilla.

La marcada superioridad del Rivaroxaban frente a la enoxaparina se refleja en el número necesario para tratar (NNT) que es 38 en el estudio RECORD 1, y 12 y 11 en los estudios RECORD 2 y 3 respectivamente.

Los investigadores también toman en cuenta puntos de eficacia secundarios que incluyen tromboembolismo mayor (comprende TVP proximal, TEP no fatal) y mortalidad relacionada con el tromboembolismo venoso mas tromboembolismo venoso sintomático, donde nuevamente Rivaroxaban fue más eficiente que enoxaparina aunque la diferencia con los pacientes tratados con esta HBPM no haya alcanzado diferencias estadísticamente significativas. Ambos tratamientos tienen similares perfiles, en cuanto a la frecuencia de las complicaciones hemorrágicas (*Figura 2*).

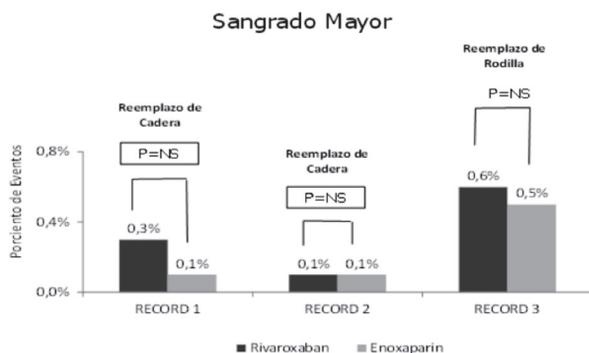


FIGURA 2

Estudios Record 1, 2 y 3. Valores de los puntos de seguridad comparando Rivaroxaban con Enoxaparina.

En el estudio **RECORD 4**¹¹. (*Tabla 8,9*) se comparó Rivaroxaban 10 mg cada 24 horas con enoxaparina 30 mg c/12 horas. Los resultados indican que, aún con el regimen de mayor dosis de enoxaparina, la prevención es mas efectiva con Rivaroxaban en reemplazo total de rodilla con un NNT de 31, para el punto final tromboembolismo total (*Tabla 8*).

La tasa de hemorragias totales fue mayor en los pacientes que recibieron Rivaroxaban, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (*Tabla 9*), con un NNT de 91 (1 c/91 pacientes tuvo una hemorragia) en el grupo con Rivaroxaban comparado con Enoxaparina, lo cual, no es poco. También la tasa de hemorragias fue mayor al considerar hemorragias mayores, no mayores o no mayores pero clínicamente relevantes.

Un condición a considerar de trascendencia frente a las hemorragias es que la suspensión del tratamiento provoca un estado hipercoagulable que puede provocar a un estado trombótico.

TABLA 8

Estudio **RECORD 4**. Eficacia.

Puntos Finales	Rivaroxaban (%)	Enoxaparina (%)	P	NNT
TEV Total	6.9	10.1	0.012	31
TEV Mayor	1.2	2.0	0.124	125
TEV Sintomático	0.7	1.2	0.18	200

Como resumen de los estudios **RECORD** considerando los puntos primarios de prevención y seguridad (TEV sintomático+mortalidad y hemorragias mayores) Rivaroxaban resultó tener mejor perfil de prevención, con un incremento de las hemorragias en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla¹⁴.

TABLA 9

Estudio **RECORD 4**. Prevención de hemorragias.

Puntos Finales	Rivaroxaban (%)	Enoxaparina (%)	NNT
Hemorragias mayores	0.7	0.3	250
Hemorragias totales	10.5	9.4	91
Hemorragias no mayores	10.2	9.2	100
Hemorragias mayores clínicamente relevantes	2.6	2.0	167

¿Cuanto tiempo debe mantenerse la profilaxis? En los estudios **RECORD** se ha indicado según la cirugía, el Rivaroxaban por periodos cortos, 10-14 días, o mas extendidos 31-39 días. La racionalidad para mantener la anticoagulación por periodos extendidos surge de conocer que el estado de hipercoagulabilidad en los pacientes sometidos a cirugía traumatológica se prolonga más allá de las 5 semanas.

Se han presentado estudios coincidentes y divergentes en relación al beneficio de cambiar la prevención con Enoxaparina por Rivaroxaban. Los estudios **RECORD**, si bien muestran mayor eficacia, pueden dar lugar a mayor posibilidad de hemorragias.

Existen estudios de eficacia y seguridad, en poblaciones no selectivas, que destacan el beneficio del Rivaroxaban en cirugías de cadera y rodilla, como el trabajo de Beyer-Westendorf¹⁵ que comparan tratamientos realizados en distintas épocas (2006-07 HBPM / TEV 4.1%; 2009 en adelante Rivaroxaban / TEV 2.1 %, p=0.05, NNT 50) lo que le quita relevancia al análisis.

Autores canadienses compararon de manera retrospectiva, Rivaroxaban vs HBPM en artroplastia de cadera y rodilla durante 30 días. En la publicación de Lazo-Langner y col¹⁶ la medicación se mantuvo 14 días, con 154 eventos tromboembólicos

(61 en pacientes con rivaroxaban y 93 en el grupo con heparina de bajo peso molecular) y 46 hemorragias mayores (23 en cada grupo) diferencias estadísticamente significativas para prevención sin diferencias en el nivel de hemorragias (*Tabla 10*).

TABLA 10

Rivaroxaban vs HBPM en el reemplazo total de cadera y rodilla.

Eventos	HBPM	Rivaroxaban	P	NNT
N=	11471	12850	0.001	294
TEV	0.81%	0.47%	0.7	5000

Los autores indican que en la practica diaria la profilaxis con Rivaroxaban en cirugía de reemplazo total de cadera y rodilla tiene menor riesgo de tromboembolismo venoso sintomático, sin diferencia en los niveles de seguridad. Debemos remarcar que si bien la diferencia entre los 2 tratamientos es estadísticamente significativa, el número necesario para tratar (NNT) para conseguir la disminución de 1 evento tromboembólico es de 294, de valor relativo en el mundo real, dado que puede variar según los factores de riesgo que presenten los pacientes en el momento de la cirugía y en el post-quirurgico. También es llamativo que los valores que se obtienen en este estudio en prevención distan enormemente de los hallados en el los estudios **RECORD**, donde posiblemente la inclusión de pacientes no sea comparable a aquellos no seleccionados que se incluyen en fase 4 en la práctica diaria. Adicionalmente el control de los pacientes en los estudios controlados se hace con mucha mayor cercanía que en el mundo real, el de todos los días.

Otra valoración de los estudios **RECORD 1-4** destaca que la incidencia combinada de hemorragias mayores + hemorragias no mayores clinicamente relevantes es mas frecuente en el grupo Rivaroxaban que en aquellos tratados con Enoxaparina (p=0.03) en los pacientes con las características señaladas. *Figura 3*.

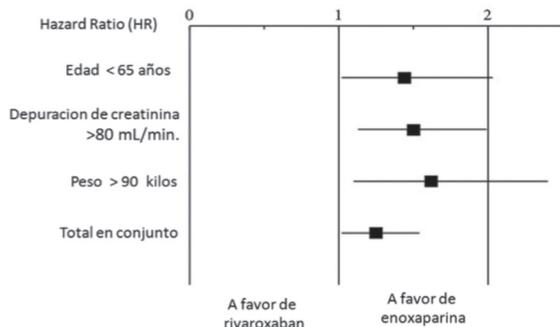


FIGURA 3

Relacion de hemorragias entre Rivaroxaban y Enoxaparina según condiciones de los pacientes.

En el estudio **MAGELLAN**¹⁷, 8101 pacientes con edad media de 71 años hospitalizados por afecciones clínicas agudas (enfermedades infecciosas, falla cardíaca, insuficiencia respiratoria, accidente vasculocerebral isquémico, enfermedades inflamatorias/reumáticas, cáncer activo) fueron tratados con Rivaroxaban 10 mg/24hs durante 35 días vs pacientes tratados con Enoxaparina 40 mg/día durante 10 días. El 60% de los pacientes presentaban falla renal. El objetivo del estudio fue mostrar que cumplía criterio de no inferioridad a los 10 días y criterio de superioridad para rivaroxaban a los 35 días en la prevención del TEV.

El estudio **MAGELLAN** muestra (*Tabla 11*) que si bien Rivaroxaban en pacientes clínicos con enfermedad aguda previene el TEV, trae aparejado un incremento sustancial de las hemorragias, tanto a 10 días como a 35 días, nivel de complicación mayor que el beneficio de prevención antitrombótica¹⁸.

TABLA 11

Rivaroxaban en pacientes clínicos agudos.

Puntos Finales	10 días		NNT	10 días		NNT
	Rivaroxaban	Enoxaparina		Rivaroxaban	Enoxaparina	
TEV Primarios (1)	2.7%	2.7%	---	4.4%	5.7%	77
Hemorragias (2)	2,8%	1.2%	63	4.1%	1.7%	42

(1) TVP sintomática y asintomática, TEP sintomático no fatal, mortalidad por TEV a 10 días (p=0.003 para no inferioridad), 11-35 días (p= 0.02 para superioridad).

(2) Hemorragias mayores + No mayores clínicamente relevantes. P'=0.01

• Estudios de prevención con APIXABAN (*Tabla 12*).

TABLA 12

Estudios de Prevención de tromboembolismo venoso con Apixaban.

Estudios	Cirugía	Apixa/ Enoxa n	Duración (días)	TEV Total+ Mortalidad (%) Apixa/ Enoxa	P	NNT	Hemorra- gias* Apixaban/ Enoxaparina	P	NNT
ADVANCE 1	RTR	1599/ 1596	10-14	9.0 / 8.8	NS	500	2.9 / 4.3	0.03	71
ADVANCE 2	RTR	1528/ 1529	10-14	15/24	0.001	11	4.0/5.0	0.09	100
ADVANCE 3	RTC	2673/ 2659	35	1.4/2.9	0.001	67	4.8/5.0	NS	500
ADVANCE 2+3	RTR / RTC	8464	12 o 35	0.7/1.5	0.001	125	4.4/4.9	NS	200

RTR: Reemplazo total de rodilla; RTC: Reemplazo total de cadera; Enoxaparina se administro por via subcutánea * Hemorragias mayores + no mayores clínicamente relevantes; Apixa: Apixaban; Enox: Enoxaparina

ADVANCE-1: La dosis de enoxaparina fue 30 mg c/12 horas. Para apixaban se indicaron 2,5 mg c/12 horas. Ambas medicaciones se iniciaron 12-24 hs después de la cirugía¹⁹. Comparada con enoxaparina en eficacia para prevenir TEV después del reemplazo total de rodilla, apixaban no cumplió con el criterio de no inferioridad establecido por protocolo, pero mostró una disminución estadísticamente significativa de hemorragias clínicamente significativas con un importante NNT de 71, aunque las hemorragias mayores fueron más elevadas en el grupo con Apixaban (1.4) que en el grupo Enoxaparina (0.7, $p=0.053$) (*Tabla 12*).

ADVANCE-2: La dosis de Enoxaparina fue 40 mg c/24 horas, 12±3 horas previas a la cirugía. Apixaban se indicó 2.5 mg c/12 horas iniciando entre 12-24 horas de cerrada la herida operatoria. En este estudio solo se modificó la dosis de enoxaparina (30 mg c/12 horas en el **ADVANCE 1** y 40 mg cada 24 horas en el **ADVANCE 2**) lo que hizo que Enoxaparina fuera menos eficaz que Apixaban (NNT de 11 a favor del Apixaban) en prevención del TEV, manteniendo una disminución no estadística de las hemorragias²⁰ (*Tabla 12*). El mayor número de complicaciones del punto final mortalidad+TEV en el grupo con enoxaparina dio mayor relevancia al efecto del Apixaban, sin modificar las hemorragias mayores (Apixaban 0.6 Enoxaparina 0.9, $p=0.3014$). Esto hace presumir que la dosis adecuada de Enoxaparina es 30 mg cada 12 horas.

ADVANCE-3: En pacientes que fueron a reemplazo total de cadera se indicó tromboprolifaxis con Apixaban en las dosis utilizadas en los otros estudios ADVANCE y se comparó con Enoxaparina 40 mg subcutáneas c/ 24 horas. Apixaban se inició la 12-24 horas después de cerrada la herida quirúrgica y Enoxaparina 12 hs previas a la intervención. El uso de Apixaban estuvo asociado a una disminución del tromboembolismo venoso (NNT 67) con niveles similares de complicaciones hemorrágicas (NNT 500)²¹ (*Tabla 12*). Los estudios **ADVANCE 2 y 3** fueron sometidos a un análisis estadístico en conjunto para mostrar que con un número importante de pacientes con Apixaban en dosis tromboprolifáticas de 2,5 mg c/12 horas es más eficaz (*Tabla 12*) que Enoxaparina 40 mg c/24 horas comenzando 12 horas previas a la cirugía, sin aumento de las complicaciones hemorrágicas. Cabe preguntarse nuevamente de tomar como referencia el **ADVANCE 1** y se utiliza Enoxaparina 30 mg c/12 hs ¿cuáles serían los resultados en prevención y seguridad? Los eventos tromboembólicos en el estudio **ADVANCE 2**, especialmente por el uso de Enoxaparina pero también con Apixaban, son sensiblemente mayores que en el **ADVANCE 3** que no se cree sea debido al tipo de cirugía (reemplazo total de cadera), ya que en otros estudios similares con Rivaroxaban (**RECORD 1 y RECORD 2**) con los mismos puntos finales primarios combinados (TVP sintomática y asintomática, TEP no fatal y toda causa de mortalidad) las complicaciones tromboembólicas con Enoxaparina son sensiblemente menores²².

También se estudió el efecto preventivo del Apixaban en la profilaxis del TEV en pacientes clínicos, comparándolo con HBPM²³ (*Tabla 12*). La eficacia no fue diferente entre ambas medicaciones, pero Apixaban mostró mayor incidencia de hemorragias ma-

yores y de hemorragias clínicamente significativas (*Tabla 13*), es decir que los resultados son similares a los que se obtuvieron con el Rivaroxaban en el estudio Magallan.

TABLA 13.

Prevención con apixaban en pacientes clínicos con riesgo de TEV.

	APIXABAN 2.5 mg x 12 hs 30 días	ENOXAPARINA 40 mg x 24 hs 6-14 días	P	NNT
N=	2211 pac.	2284 pac.		
Eficacia*	2.71%	3.06%	0.44	286
Hemorragias				
Mayores	0.47%	0.19%	0.04	357
Clinicamente relevantes	2.67 %	2.08%	0.12	169
Totales	7.73 %	6.81%	0.18	109

*Mortalidad por TEV + TEV

• Estudios de prevención con EDOXABAN.

En los estudios con Edoxaban²⁴ que se indican en la *Tabla 14* la dosis empleada fue 30 mg de Edoxaban 1 vez al día comparada con Enoxaparina subcutánea 20 mg 2 veces por día, diferente a lo habitualmente utilizado en prevención del TEV en cirugía traumatológica de riesgo, lo cual limita considerablemente la comparación con otras drogas anticoagulantes de acción directa. En el estudio **STARS J-4**, en un número pequeño de pacientes con fractura de cadera, los tratados con Enoxaparina tuvieron menos complicaciones tromboembolicas venosas pero mayor riesgo de sangrado.

TABLA 14

Estudios de Prevención de tromboembolismo venoso con Edoxaban.

Estudios	Cirugía	Edoxa/ Enoxa	Duración (días)	TEV Total+ Mortalidad (%) Edoxa/ Enoxa	p	NNT	Hemorra- gias* Edoxaban/ Enoxaparina	p	NNT
STARS E-3	RTR	716	11-14	7.4 / 13.9	0.001	15	6.2/3.7	0.139	40
STARS J-4	Fractura de cadera	92	11.14	6.5 / 3.7		36	3.4/6.9		29
STARS J-5	RTC	610	11-14	2.4 / 6.9	0.001	22	2.6 / 3.7	0.465	91

Edo: Edoxaban; Enox: Enoxaparina; RTR: Reemplazo total de rodilla; RTC: Reemplazo total de cadera Enoxaparina se administro por via subcutánea. * Hemorragias mayores + no mayores clínicamente relevantes Edoxa: Edoxaban; Enox: Enoxaparina

En los estudios **STARS E-3** y **J-5** el tromboembolismo pulmonar + las trombosis venosas profundas sintomáticas y asintomáticas fueron estadísticamente menos frecuentes en los pacientes tratados con Edoxaban comparados con los del grupo Enoxaparina tomando el criterio de no inferioridad y mantiene la diferencia estadísticamente significativa cuando se toma el criterio de superioridad (0.01 y 0.0157 respectivamente).

- **Estudio de prevención con BETRIXABAN.**

En el *Capítulo 1* describimos las características de este nuevo ACOD que tiene ciertos aspectos farmacológicos diferentes a los conocidos y aprobados hasta ahora: baja excreción renal, bajo metabolismo por el hígado, vida media mas prolongada que los otros ACODs, si bien son 2 los estudios fase 2 para trombopprofilaxis en pacientes ortopédicos, y prevención de tromboembolismo arterial en pacientes con fibrilación auricular^{25, 26}.

La única y reciente aprobación por la FDA es para la trombopprofilaxis extendida en pacientes clínicos internados (estudio APEX) y es la única droga aprobada para esta indicación²⁷. El **APEX** es un estudio de fase III, de profilaxis, en 6850 pacientes clínicos internados con riesgo de desarrollar un TEV. La dosis diaria fue de 80 mg de Betrixaban durante 35-42 días comparado con enoxaparina 40 mg/día durante 10±4 días seguido de placebo. Los puntos finales de eficacia fueron TVP proximal por ultrasonografía o TVP sintomática, TEP no fatal o mortalidad relacionada con TEV en los primeros 35 y 42 días. El punto primario de seguridad fue la hemorragia mayor, desde el inicio hasta 7 días después de suspendida toda la medicación. Se incluyeron pacientes con falla renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min) pero no con depuración de creatinina <15 mL/min o en plan de diálisis. Interesante que fuera el único estudio con ACODs con pacientes con severo daño renal. Un primer grupo de pacientes tenían niveles elevados de dimero-D, marcador que se utilizó para evaluar a los pacientes, para obtener una clara comprensión de los beneficios de la terapia en un segundo grupo de pacientes de más edad y a continuación en toda la población de pacientes. Si bien el primer grupo no mostró resultados estadísticamente significativos (p=0.54), tomados en conjunto permitió indicar que el riesgo de un TEV fue menor con Betrixaban (7%) que en el grupo con Enoxaparina (5.3%) sin diferencias estadísticamente significativas en los episodios de sangrado mayor.

- **Estudios de prevención con ASPIRINA.**

Antes de concluir con este capítulo es necesario referirse brevemente al lugar que ocupa la aspirina en la prevención del TEV, situación controversial que, con diferentes matices se mantiene y se intentara aclarar con el cuerpo de evidencia existente. Probablemente uno de los primeros estudios que mostró cierto grado de prevención de la aspirina en cirugía traumatología esta descrito en la *Tabla 15*²⁸. El estudio muestra que bajas dosis de aspirina reducen en una tercera parte la incidencia de TEV y TEP durante el periodo considerando como de riesgo aumentado. Claro está que este estudio utilizó como com-

parador el placebo y no permite por lo tanto determinar las ventajas con respecto a los dicumarínicos o con los ACODs.

TABLA 15

Efecto de la aspirina en la prevención del TEV
13.356 cirugía por fractura de cadera / 4.088 artroplastias
Indicación 160 mg de aspirina o placebo previo a la cirugía
<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del 29% de trombosis venosa profunda • Reducción del 43 % de tromboembolismo pulmonar
Mortalidad por hemorragias aspirina 13 vs placebo 15
Transfusiones postoperatorias por hemorragias fue mayor en el grupo con aspirina (6 x 1000 pacientes p=0.04)

En 2 estudios posteriores se estudio la prevención de la recurrencia del TEV con aspirina 100 mg/día en pacientes que fueran tratados con warfarina durante 6 a 18 meses por un episodio de TEV idiopático. El estudio **ASPIRE**²⁹, tuvo un seguimiento de 4 años y el **WARFASA**³⁰ un seguimiento por 2 años. Como los 2 estudios tuvieron diseño similar y no llegaban a tener, separadamente, el poder estadístico suficiente, se hizo la valoración conjunta de ambos. Si bien estos estudios corresponden a tratamiento prolongado en prevención secundaria y no a prevención primaria, se ha preferido incluir su análisis en este capítulo para sostener una secuencia lógica de mayor comprensión en la temática abordada.

El estudio **INSPIRE**³¹ incluye ambos estudios indica que el TEV ocurrió en 112 /608 pacientes (18.4%) en el grupo con placebo y 81 /616 (13.1%) en el grupo asignado a aspirina (7.5% vs 5.1 % por año de tratamiento, NNT 42). Hubo 2 recurrencias fatales en cada grupo y las complicaciones hemorrágicas no difirieron significativamente entre ambos grupos (0.7% por año en el grupo placebo y 1.1% por año en los tratados con aspirina (NNT 250). De estos estudios puede deducirse que Aspirina 100 mg/día es una opción adicional en la prevención del TEV recurrente, en pacientes donde se hubiera completado el tratamiento anticoagulante oral.

Prevención Extendida con ACODs vs HBPM.

Se ha mencionado al comienzo de este capítulo que la profilaxis extendida (35 semanas) se basaba en estudios que mostraron que en cirugías de reemplazo de cadera, el estado protrombotico se mantenía más allá de las 5 semanas a partir del post operatorio ^{32 (1)}.

TABLA 16

Meta-análisis de estudios sobre prevención extendida (28-39 días) de TEV con ACODs vs HBPM.

Puntos Finales	ACODs	HBPM	P=	NNT
TEV Sintomatico	1/5902 (0.19%)	27/5897 (0.46%)	0.02	370
TEV total + mortalidad total	234/6090 (3.84%)	261/5157 (5.06%)	0.08	82
Hemorragias mayores	80/8201 (0.98%)	47/7040 (0.67%)	0.22	322
Hemorragias no mayores clínicamente relevantes	300/8201 (3.66%)	234/7040 (3.32%)	0.42	294
Hemorragias totales	380/8201 (4.63%)	281/7040 (3.99%)		159
Hemorragias totales+Mortalidad total	4.63%+0.17% (4.80 %)	3.99%+0.09% (4.08%)		139

El meta-análisis (*Tabla 16*) de estudios sobre prevención extendida (28-39 días) de TEV con ACODs vs HBPM que incluye los estudios **RENOVATE 1 y 2**, **RECORD 1** y **ADVANCE-3** con un total de 15497 pacientes. Liew y col³³ muestran que la tromboprofilaxis extendida con los ACODs reduce significativamente el riesgo de TEV sintomático. Aunque el NNT 370 era para el TEV, la significación estadística fue importante ($p=0.02$). En cambio la suma de TEV y mortalidad no resultó estadísticamente significativa ($p=0.08$), y el NNT indica una diferencia importante con las HBPM (NNT 80). A pesar de este beneficio, que puede considerarse modesto, los ACODs son preferibles en los tratamientos de prevención de duración prolongada pues permiten la administración oral de la medicación en los pacientes ambulatorios, aún cuando el nivel de complicaciones hemorrágicas totales es mayor en los pacientes tratados con ACODs, resultado también es marginal (NNT 159), y no se espera que exista un incremento de las complicaciones hemorrágicas mayores o hemorragias clínicamente significativas.

Prevención extendida. ACODs vs Placebo.

El tratamiento del TEV (TVP o TEP) por un período de 6 a 12 meses reduce con seguridad el riesgo de recurrencias. En ciertas circunstancias, la presencia de factores de riesgo indican la necesidad de continuar la profilaxis antitrombótica, en muchos casos con indicación precisa, pero el temor a una complicación hemorrágica, la que podría superar el beneficio antitrombótico, lo que desalienta continuar con la terapéutica anti-coagulante.

En pacientes con TVP idiopática, de riesgo moderado y que cumplieron la terapéutica anticoagulante indicada durante 6-12 meses, fueron incluidos en estudios de profilaxis extendida (*Tabla 17*) en los que se comparó un grupo con droga activa vs otro con placebo. Los resultados indican que el grupo tratado es más efectivo en prevención de recurrencia del TEV que los no tratados, pero con tendencia a mayor incidencia de hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes.

TABLA 17

Estudios de tratamiento extendido.

Droga	AMPLIFY Extension			EINSTEIN Extension			RESONATE	
	Apixaban 2,5mg	Apixaban 5mg	Placebo %	Rivaroxaban %	Placebo %	Dabigatran %	Placebo %	
TEV %	1.7	1.7	8.8	1.3	7.1	0.4	5.6	
Hgias mayores	0.2	0.1	0.5	0.7	0	0.3	0	
Hgias mayores + no mayores clínicamente relevantes.	3.0	4.2	2.3	6.0	1.2	5.3	1.8	

Prevención extendida con ASPIRINA.

Estudio EINSTEIN CHOICE. Comparación Rivaroxaban vs Aspirina en tratamientos extendidos.

La administración de Aspirina después del tratamiento terapéutico con anticoagulantes orales reduce en más de un tercio las recurrencias de TEV, sin incrementar las hemorragias en aquellos pacientes que tuvieron una TVP idiopática, es decir, sin una causa aparente que la provoque. En pacientes con el antecedente de un trauma en los cuales se diagnosticó una TVP durante la internación hospitalaria y se constató tratamiento previo con aspirina, su uso fue asociado a un efecto protector de la TVP comparado con los que no tomaron previamente aspirina³⁴.

Un meta-análisis de 7 estudios, con un seguimiento de 6 a 37 meses de 6778 pacientes, indicaría que los antagonistas de la vitamina K y los ACODs, son más eficaces que la Aspirina en la disminución de la TVP recurrente en pacientes con antecedentes de TVP idiopática³⁵. Otros resultados sugieren que Aspirina podría ser una alternativa adecuada a otras medidas de trombopprofilaxis después de la artroplastia de rodilla o reemplazo de cadera³⁶.

Weitz y col³⁷ compararon seguridad y eficacia de Rivaroxaban, en 2 dosis (20 mg / día para tratamiento o una dosis profiláctica de 10 mg/día, vs Aspirina 100 mg/día, en tratamiento extendido en pacientes con TEV que habían completado 6 a 12 meses de terapia anticoagulante, indicada ya fuera por una TVP o embolia de pulmón. Las conclu-

siones de los autores fueron que el riesgo de un evento recurrente fue significativamente menor con Rivaroxabán (en ambas dosis) que con Aspirina, sin un aumento significativo en las tasas de sangrado.

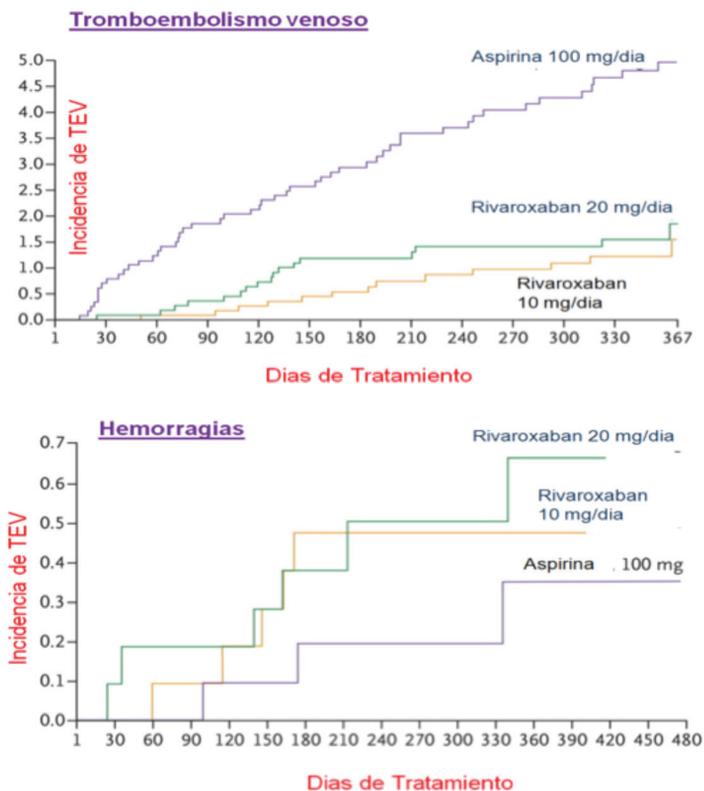


FIGURA 4 Comparación en tratamiento extendido entre Rivaroxaban y aspirina.

Esta valoración marcaría una nueva modalidad de estrategia en tratamientos prolongados, en aquellos pacientes que sufrieron un tromboembolismo venoso y que completaron la terapéutica indicada de anticoagulación oral, y que además presentan factores de riesgo.

Este estudio debe valorarse desde distintos puntos de vista³⁸.

El diseño del ENSTEIN CHOICE es comparable al EINSTEIN-Extensión³⁹ en el cual 1196 pacientes con TVP o TEP confirmados, que hubieran completado un periodo de 6 a 14 meses con tratamiento anticoagulante, recibieron aleatoriamente Rivaroxaban 20 mg/día o placebo durante un periodo adicional de 6 o 12 meses.

TABLA 18
Comparación entre el Einstein Choice y Einstein Extension.

	Rivaroxaban 20 mg / día		Aspirina	Placebo
	Choice	Extension	Choice	Extension
• Estudios EINSTEIN				
n	1107	602	1151	594
Tromboembolismo venoso	1.5%	1.3%	4.4%	7.1%
Hemorragias mayores	0.5%	0.7%	0.3%	0%
Hemorragias No mayores clínicamente relevantes	2.7%	5.4%	1.8%	1.2%

Es interesante recordar que aun cuando el número de pacientes en el EINSTEIN-Extensión fue la mitad que en el CHOICE, el porcentual de TEV fue similar (1.5% y 1.3%). También fue menos frecuentes el TEV en el grupo Aspirina del CHOICE comparado con el del grupo placebo del Extensión (4.4% y 7.1%). Existe racionalidad en los resultados: pacientes con placebo tienen más TEV y menos hemorragias que los otros grupos. Al tener diseños similares es también racional que el TEV en el CHOICE y en el Extensión sea muy similar, como que también sean similares las tasas de hemorragias mayores. Ello mostraría que los grupos del EINSTEIN CHOICE y EINSTEIN Extensión se presentan como muy homogéneos, sin embargo en las tasas de hemorragias no mayores clínicamente relevantes existe una diferencia del doble (CHOICE 5.4% vs Extensión 2.7%) lo que a la vez indicaría:

- Que la hemorragia es una complicación más frecuente que el TEV durante el tratamiento con Rivaroxaban, tal vez por exceso de Rivaroxaban en plasma o exceso de inhibición del Factor Xa.
- Que con esa premisa se podría presumir, que controlada la terapéutica con un prueba coagulométrica, las hemorragias por Rivaroxaban podrían ser menores.
- Que la diferencias de hemorragias entre el Einstein CHOICE (Rivaroxaban 2.7% y 5.4%, Aspirina) y el EINSTEIN Extensión (Rivaroxaban 1.8%, placebo 1.2%) lo fueron por chance y la comparación de Rivaroxaban vs Aspirina sería no válida ni extrapolable.

Adicionalmente otros factores deben valorarse cuando es necesaria indicar una terapéutica antitrombótica a largo plazo: el costo del tratamiento con Aspirina comparado con el Rivaroxaban en cualesquiera de las dosis y el hecho que discontinuar una toma de Aspirina no pondría en riesgo protrombótico, como sería en el caso de olvidar una toma de Rivaroxaban (o de los otros ACODs).

En función del análisis de la evidencia disponible, sería prematuro promover reemplazar de la práctica habitual el uso de Enoxaparina como prevención del tromboem-

bolismo venoso, en reemplazo de cadera o rodilla, por un ACOD, ya que no puede constatar beneficio clínico neto a favor de la medicación oral.

En los estudios de prevención, la mayor eficacia de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (Rivaroxaban, Dabigatran, o Apixaban comparados con Enoxaparina) se asocia generalmente con una mayor tendencia a la hemorragia. Los ACODs no difieren significativamente entre si, en eficacia y seguridad⁴⁰.

Un punto a tener en cuenta es la edad de los pacientes traumatológicos, que muchas veces son añosos y que en un post-operatorio inmediato la función de deglución puede estar dificultada por lo que la administración parenteral sería la adecuada. Esto se cumple para todos los ACODs, por ejemplo en los estudios de fase 3: Re-MODEL con Dabigatran los pacientes tuvieron una edad media de 67±9 años, en el ADVANCE-1 con Apixaban el rango de edad estuvo entre 26 y 93 años, en el RECORD 1 con Rivaroxaban el rango de edad fue 18-91 años, finalmente en el STARS E-3 con Edoxaban 66.1% de los pacientes incluidos eran ≥75 años.

También a tener en cuenta es la indicación de los ACODs en enfermedades clínicas agudas, sin cuerpo de evidencia que la sostenga (balance prevención / seguridad negativo para Rivaroxaban y para Apixaban).

Es de destacar el valor que tendría el tratamiento oral extendido con los ACODs para mantener la terapéutica por tiempo adecuado.

La diferencia existente entre Aspirina y los ACODs para la prevención del TEV, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, solo debería realizarse, por comparación directa (cabeza a cabeza) entre las diferentes drogas, por lo que no es hoy posible sostener que es mejor indicar Rivaroxaban, o probablemente otro ACOD, que Aspirina en el tratamiento extendido luego de haber completado el tratamiento anticoagulante en pacientes que presentaron un tromboembolismo venoso.

REFERENCIAS.

1. Arnesen H, Dahl OE, Aspelin T, et al. Sustained prothrombotic profile after hip replacement surgery: the influence of prolonged prophylaxis with dalteparin. *J Thromb Haemost* **2003**; 1: 971-5.
2. Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VE, et al on behalf of ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost.* **2010**; 103: 736-48.
3. Vazquez F, Watman R, Tabares A, et al. Risk of venous thromboembolic disease and adequacy of prophylaxis in hospitalized patients in Argentina: a multicentric cross-sectional study. *Thromb J* **2014**; 12: 15.
4. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* **2007**; 370: 949-56.
5. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* **2011**; 105: 721-9.

6. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate a new oral thrombin inhibitor *Circulation* **2011**; 123:1 436-50.
7. Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, et al. OdiXa-Knee Study Group. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost* **2005**; 3: 2479-86.
8. Eriksson BI, Borris L, Dahl OE, et al. ODIXa-HIP Study Investigators. Oral, direct Factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost*. **2006**; 4: 121-8.
9. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. ODIXa-HIP Study Investigators. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* **2006**; 114: 2374-81.
10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al on behalf of RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* **2008**; 358: 2765-75.
11. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al on behalf of RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* **2008**; 372: 31-9.
12. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG, RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* **2008**; 358: 2776-86.
13. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al on behalf of RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* **2009**; 373: 1673-80.
14. Levitan B, Yuan Z, Turpie AG, et al. Benefit-risk assessment of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty. *Vasc Health Risk Manag* **2014**; 10: 157-67.
15. Beyer-Westendorf J, Lützner J, Donath L, et al. Efficacy and safety of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin or rivaroxaban in hip and knee replacement surgery: findings from the ORTHO-TEP registry. *Thromb Haemost* **2013**; 109: 154-63.
16. Lazo-Langner A, Fleeter JL, McArthur E, et al. Rivaroxaban vs. low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a cohort study *J Thromb Haemost* **2014**; 12:1626-35.
17. Cohen AT1, Spiro TE, Büller HR, et al, on behalf of MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* **2013**; 368: 513-23.
18. Russell RD, Hotchkiss WR, Knight JR, et al. The efficacy and safety of rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and total knee arthroplasty. *Thrombosis* **2013**; 2013: 762310
19. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* **2009**; 361: 594-604.
20. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al, on behalf of ADVANCE-2 investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. **2010**; 375: 807-15.
21. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al, on behalf of ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med* **2010**; 363: 2487-98.
22. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br* **2012**; 94: 257-64.
23. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al, on behalf of ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* **2011**; 365: 2167-77.
24. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* **2014**; 74: 1209-31.
25. Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al, on behalf of EXPERT Study GroupA randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost* **2009**; 101: 68-76.
26. Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *Eur Heart J* **2013**; 34: 1498-505.

27. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* **2016**; 375: 534-544.
28. No authors listed. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* **2000**; 355: 1295-302.
29. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al, on behalf of ASPIRE Investigators. Low-dose Aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2012**; 367: 1979-87.
30. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al, on behalf of WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2012**; 366: 1959-67.
31. Simes J, Becattini C, Agnelli G, et al. INSPIRE Study Investigators (International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism). Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation* **2014**; 130: 1062-71.
32. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery—results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* **1997**; 77: 26-31.
33. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M. Extended-duration new oral anticoagulants for venous thromboprophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* **2014**; 12: 107-9.
34. Brill JB, Calvo RY, Wallace JD, et al. Aspirin as added prophylaxis for deep vein thrombosis in trauma: A retrospective case-control study. *J Trauma Acute Care Surg* **2016**; 80 : 625-30.
35. Marik PE, Cavallazzi R. Extended anticoagulant and aspirin treatment for the secondary prevention of thromboembolic disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **2015**; 10 (11): e0143252.
36. Wilson DG, Poole WE, Chauhan SK, et al. Systematic review of aspirin for thromboprophylaxis in modern elective total hip and knee arthroplasty. *Bone Joint J* **2016**; 98-B (8): 1056-61.
37. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2017**; 376 (13): 1211-22.
38. Altman R, Berman S, Luciardi H. ¿Es sensato prevenir hoy la recurrencia de TVP con un ACOD y no con aspirina?. *Rev Fed Argen Cardiol* **2017**; 46 (2):56-8.
39. Wells PS, Prins MH, Levitan B, et al. Long-term anticoagulation with rivaroxaban for preventing recurrent VTE: A Benefit-risk analysis of EINSTEIN-Extension. *Chest* **2016**; 150: 1059-68.
40. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, et al. Dabigatran, Rivaroxaban or Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* **2012**; 344: e3675.

Tratamiento del Tromboembolismo Venoso.

RAUL ALTMAN, HÉCTOR LUCAS LUCIARDI.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE CAPÍTULO.

ACODs:	Anticoagulantes orales de acción directa.
Anti-VK:	Drogas que inhiben la acción de la vitamina K. Dicumarínicos.
aFXa:	Anti-Factor X activado.
HRNF:	Heparina regular no fraccionada.
HBPM:	Heparina de bajo peso molecular
IAM:	Infarto agudo de miocardio.
NNT:	Número necesario para tratar.
PIVKA:	Proteína Inducida por la Ausencia o Inhibición de la Vitamina K.
RIN (INR):	Razon Internacional Normalizada.
TEP:	Tromboembolismo de pulmón.
TEV:	Tromboembolismo venoso.
TVP:	Trombosis venosa profunda

CONTENIDOS.

Importancia del TEV - Los 2 periodos de los anticoagulantes orales - Ventajas y desventajas de los dicumarínicos - Tratamiento del TEV con los ACODs - Estudios de Tratamiento del TEV con Rivaroxaban, con Apixaban, con Edoxaban - Duracion del tratamiento - ¿Dicumarínicos o ACODs?

IMPORTANCIA.

El tromboembolismo venoso (TEV) es una de las causas principales de muerte y discapacidad en todo el mundo. Cada año se diagnostican más de 10 millones de casos de TEV. Los estudios sugieren que hay alrededor de 900.000 casos por año en los Estados Unidos y se estima que el costo para su sistema de salud es de entre 7-10 mil millones de dolares anuales¹.

Aunque distintos estudios evaluaron la epidemiología del TEV en poblaciones europeas y americanas, existe limitada evidencia sobre la prevalencia del TEV en América Latina. White² destaca que un factor de riesgo importante para TEV es la etnia, con una incidencia significativamente mayor entre los caucásicos y los afroamericanos que entre las personas hispanas y las islas del Pacífico asiático, por lo cual los valores de un país no deberían trasladarse a otras regiones.

Estudios realizados en Europa Occidental, EEUU, Australia y Argentina, indican incidencias anuales que oscilaron entre 0.75 y 2.69 por 1.000 individuos en la población general, incidencia que aumenta entre 2 y 7 por 1.000 en sujetos de 70 años de edad³.

LOS 2 PERIODOS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS.

Hasta la aparición de los ACODs, el tratamiento prolongado del tromboembolismo venoso (TEV) se realizaba por vía oral con los derivados dicumarínicos, especialmente warfarina o acenocumarol. Estas drogas han demostrado real efectividad en la prevención de nuevos episodios en pacientes que habían tenido un cuadro de trombosis venosa profunda o embolia de pulmón y en la prevención del tromboembolismo arterial en pacientes con fibrilación auricular no valvular. También eran fármacos de elección en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y en los portadores de válvulas protésicas cardíacas.

En el *Capítulo 1* se ha hecho referencia al efectos de los dicumarínicos descendiendo los factores K dependientes pro-coagulantes II, VII, IX y X además de otras proteínas también dependientes de la vitamina K pero con efecto inhibitor. Los dicumarínicos que han demostrado su utilidad en la prevención de nuevos episodios de TEV, tienen en verdad ciertas limitaciones⁴, lo cual promovió la llegada de los llamados nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs), bien recibidos por la comunidad médica internacional, como una razonable alternativa terapéutica. En *Tabla 1* se señalan ventajas y desventajas de los antagonistas de la vitamina K.

TABLA 1

Ventajas y desventajas de los dicumarínicos.

• Ventajas	• Desventajas
Altos índices de Eficacia / Seguridad	Necesidad de controlar su efecto anticoagulante por el laboratorio
Absorción adecuada	Inicio de acción lenta
Sin efectos orgánicos indeseables	Muchas interacciones con alimentos y medicamentos
Ausencia de efectos secundarios	Alto índice de unión a las proteínas plasmáticas
Unica dosis de administración oral	Acción indirecta
Disponibilidad de un mecanismo de neutralización inmediata de su efecto anticoagulante	No puede administrarse durante el embarazo
No depuración por vía renal	Dosis/Respuesta no previsible
Costo accesible	Larga vida media

- Los dicumarínicos requieren **monitoreo** frecuente para mantener el RIN entre 2.0 y 3.0 y ello se consigue, en el mejor de los casos, entre el 55-65% de las veces durante el tratamiento (*Figura 1*).
- La **ventana terapéutica** es estrecha entre un RIN de 2.0-3.0 y algo más amplio en las válvulas protésicas mecánicas cardíacas en posición mitral RIN 2.0-3.5.
- El **inicio de acción** es lento y, según los valores basales de los Factores K dependientes, los dicumarínicos necesita entre 3 y 6 días para llegar a los niveles terapéuticos. Los Factores K dependientes deben encontrarse en niveles, todos ellos $\leq 35\%$ y cada uno tiene una vida media que hace necesario varios días para alcanzar la anticoagulación adecuada (vida media de 6 horas para el Factor VII, 24-30 horas para el Factor X, 26-34 horas para el Factor IX, y 72-96 horas para el Factor II).

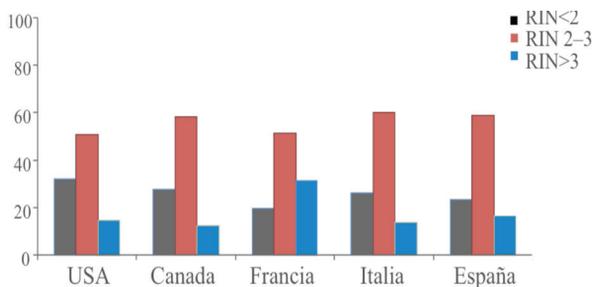


FIGURA 1

Tiempo en rango terapéutico en pacientes tratados con drogas anti-VK.

- Existen múltiples **interacciones** con medicamentos y comidas. La metabolización por el citocromo P 450 condicione interacciones con muchos medicamentos que tienen la misma ruta de metabolización, por lo que existe interferencias que pueden aumentar o disminuir el efecto anticoagulante de los dicumarínicos. Los alimentos ricos en vitamina K como el hígado deben evitarse y los vegetales con niveles bajos de vitamina K pueden ingerirse en proporciones pequeñas sin que afecte mayormente el nivel del tiempo de protrombina el cual, de todas maneras conviene controlar cuando haya cambios terapéuticos y alimentarios.
- La existencia de **polimorfismos** determinan mayor sensibilidad o resistencia a la warfarina. Ello determina la posibilidad de ausencia de efecto o de los efectos más importantes de warfarina. Hay métodos para detectar estos polimorfismos genéticos pero no son de fácil acceso y no se han incorporado a la práctica diaria.
- La **suspensión de la medicación** frente a un procedimiento quirúrgico es difícil. Como los dicumarínicos inciden en la formación de los Factores K dependientes a través de la gamma-carboxilación por la vitamina K, se acumulan en el plasma los pro-Factores llamados genericamente PIVKA (Proteína Inducida por la ausencia o inhibición de la vitamina K). La administración de vitamina K por vía endovenosa u oral transforma rápidamente los PIVKA en factores activos pero siempre lleva varias horas para lograr la normalización del tiempo de protrombina, por lo cual, ante una emergencia quirúrgica deberá realizarse la transfusión de complejo protrombínico para un efecto inmediato en la normalización de la coagulación.
- La **vida media** muy prolongada provocaría que por un lado el olvido de una dosis no condicione una potencial patología protrombótica, y por otro lado la dificultad que impondría ante la presencia de una hemorragia aguda o una cirugía de urgencia.
- El **tiempo de protrombina** con la determinación del RIN es lo mejor que se tiene para el control de los antagonistas de la vitamina K, pero no es lo suficientemente bueno. Si bien se solucionaron parcialmente las diferencias existentes entre las determinaciones de diferentes laboratorios, aun surgen dificultades relacionadas con los reactivos (tromboplastinas) y los equipos para la medición del tiempo de protrombina. Todo ello hace que se necesiten de centros especializados para su estandarización y control lo cual permite mantener adecuadamente el nivel de anticoagulación por mas tiempo en rango terapéutico⁵.
- En **la edad**, así como los sujetos mayores de 70 años tienen mayor riesgo de TEV, la edad también es un factor adicional para el riesgo de hemorragias. En los pacientes más añosos la posibilidad de hemorragias cerebrales se presenta como una complicación no deseada. También las propias caídas desde su altura, cuya frecuencia aumenta con la edad, es una situación de cuidado con esta terapéutica.

- Posibilidad de favorecer **calcificaciones** vasculares⁶ y de válvulas cardíacas. La calcificación dependiente de la administración de dicumarínicos es poco clara y aun no convincente a pesar de encontrarse calcificaciones arteriales vía carboxilación de las proteínas vitamina-K dependiente como la proteína Gla que tiene gran afinidad para unirse a los iones calcio⁷. La proteína actúa como inhibidor de la mineralización vascular por lo que algunos estudios proponen la administración de vitamina K para prevenir la calcificación vascular. ¿Sería el precio a pagar por el tratamiento con warfarina?⁸. Las calcificaciones de la válvula aórtica se presentan con mayor frecuencia en ancianos, quizás por la biología misma de la edad avanzada sin que a la fecha se pueda asignar a los dicumarínicos un papel adicional⁹.

Aparte de lo mencionado en los párrafos anteriores debemos aceptar que luego de más de 60 años de experiencia con los dicumarínicos, se ha demostrado fehacientemente su alto grado de eficacia.

El tratamiento con los anticoagulantes orales debe iniciarse al mismo tiempo que la anticoagulación con heparina. Una vez alcanzados el rango terapéutico deseado con los dicumarínicos (RIN de 2.0 a 3.0 en al menos 2 días consecutivos), pero nunca en menos de 3-4 días de tratamiento conjunto, según se utilice warfarina o acenocumarina, que en ocasiones puede llevar hasta 5 a 7 días para entonces suspender la heparina, permaneciendo el paciente bajo anticoagulación oral durante 3 meses frente a un primer episodio trombótico con causa conocida, 6 meses cuando se trate de un primer episodio trombótico idiopático y en forma indefinida cuando se trate de un segundo episodio de TVP o embolia de pulmón.

¿Porque mantener la heparina durante 5-7 días conjuntamente con los dicumarínicos?.

El RIN (INR) es dependiente del tiempo de protrombina, el que es muy sensible a la caída del Factor VII de la coagulación. La vida media de este factor es de 6 horas por lo cual en 2 días su nivel puede estar por debajo del 30% y afectar el tiempo de protrombina sin que los demás factores, de vida media más prolongada, estén en niveles adecuados para la prevención del tromboembolismo. Solo después de 5-7 días también el Factor II (de vida media más prolongada cuyo nivel de actividad descenderá mas tardíamente) se encontrará en niveles de prevención.

Un normograma comparando iniciación de la anticoagulación con 5 mg o 10 mg de warfarina¹⁰ se presenta en la *Tabla 2*. El inicio del tratamiento con 10 mg de warfarina acorta el tiempo para entrar en rango terapéutico. No obstante estos datos son solo una guía de iniciación, con variaciones propias por la edad y condiciones clínicas del paciente¹¹.

TABLA 2

Comparación entre 10 mg y 5 mg de warfarina en alcanzar nivel terapéutico.

Dosis de warfarina	10 mg (n=104)	5 mg (n=97)	P
Días para un RIN >1.9	4.2±1.1	5.6 ±1.4	<0.001
Nivel terapéutico al día 5 (%)	83	46	<0.001
TEV a los 90 días	3	0	

Ante el diagnóstico de TVP o de embolia de pulmón, se inicia el tratamiento con heparina regular no fraccionada (HRNF) por vía venosa, primero con la infusión de un bolo de 5000 UI de HRNF seguida de un goteo endovenoso de 25.000-30.000 UI por día, o 15-20 UI/ kg/hora, ajustando la dosis para mantener el tiempo de cefalina caolín (APTT, KPTT) de 1.5 a 2.5 veces los valores basales. Una terapéutica eficaz en el primer día favorece la adecuada la evolución del paciente, con disminución sensible en las complicaciones trombóticas venosas. El uso de enoxaparina (HBPM) en dosis de 1 mg/kg cada 12 horas permite una terapéutica más cómoda y en general, sin necesidad de controlar su actividad anti-Factor X activado (aFXa) ya que la terapéutica que se inicia al mismo tiempo que los dicumarínicos no se prolonga, como se ha señalado más allá de 5-7 días.

Los objetivos básicos del tratamiento inmediato de una TVP es prevenir la re-trombosis (*Figura 2*) y la embolia pulmonar, en el marco de la historia natural de esta patología^{12, 13}, evitar la recurrencia¹⁴, facilitar el compromiso de las válvulas venosas y con ello prevenir el síndrome post-trombótico.

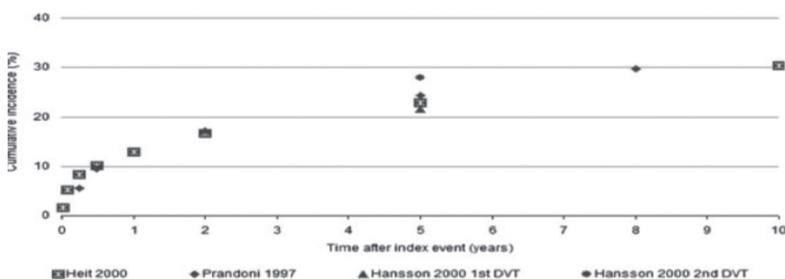


FIGURA 2

Frecuencia de re-trombosis en la evolución de la TVP

Después de suspendida la terapéutica anticoagulante, la posibilidad de recurrencia es mayor en el 1er. año (10-11% en el TEV idiopático, 3% en el TEV con causa conocida para disminuir progresivamente¹⁵. Se ha propuesto la determinación de laboratorio del dímero D, por su eficacia en la identificación de pacientes con TVP idiopática, que

ha probado tener, al año del evento índice, valor pronóstico aceptable en la detección de recurrencia de TEV idiopática antes de suspender la terapia anticoagulante.

La presencia o ausencia de factores de riesgo para TEV es información vital para prever una recurrencia trombotica venosa. Los pacientes que han tenido un episodio de TVP por una causa conocida como sería una cirugía, tienen menores posibilidades de re-trombosis que aquellos individuos sin un evento desencadenante. Estos últimos tendrán mayor riesgo de presentar re-trombosis. Otras situaciones como la edad avanzada, sexo, enfermedades malignas y algunas terapéuticas para el cáncer, el embarazo, la terapéutica hormonal, la obesidad, etc, son condiciones predisponente a la recurrencia dl TEV¹⁶. La presencia de inhibidor lúpico especialmente si se acompaña de aumento de anticardiolipinas también es un predisponente junto con los otros factores condicionantes de tendencia trombofílica, como el incremento de factores de la coagulación o la presencia de mutaciones homocigotas del Factor V Leiden, de la protrombina 20210 y del polimorfismo del PAI-1.

TRATAMIENTO de inicio del TEV.

El tromboembolismo venoso es una afección frecuente y grave. Su tratamiento médico requiere anticoagulación, usualmente con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (HBPM). La administración de heparina regular no fraccionada (HRNF) suele ser intravenosa, pero también puede ser subcutánea. No existen evidencia de diferencia entre la HRNF subcutánea versus intravenosa para prevenir la recurrencia de TEV, la mortalidad relacionada con TEV o la mortalidad de toda causa y la hemorragia mayor. Tampoco hay evidencia de una diferencia entre la HRNF subcutánea y HBPM para prevenir recurrencia de TEV, mortalidad relacionada con TEV o por toda causa o hemorragia mayor¹⁷.

TRATAMIENTO del TEV con los ACODs.

Los ACODs han modificado las indicaciones médicas y han ido ganando terreno en la preferencia terapéutica frente a un TEV así como también en la prevención de complicaciones tromboembólicas arteriales en pacientes con fibrilación auricular. Basados en los estudios de fase 3 (*Tabla 3*), las agencias de control han aprobado la utilización de los ACODs en el tratamiento del TEV y de las recurrencias en esquemas terapéuticos que mostramos en la *Tabla 4*. El uso de los ACODs en otras indicaciones esta en investigación y se anuncia estudios clínicos en pacientes con síndromes coronarios agudos, intervenciones coronarias percutáneas, cardioversión, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, y en reemplazo de válvulas mecánicas cardíacas.

Todos los ACODs tiene prácticamente el mismo efecto pico alrededor de las 2-3 horas de su ingestión, salvo el Betrixaban de inicio mas tardío (*Capítulo 1*). Sin embargo tanto para Dabigatran como para Edoxaban, la terapéutica se inicia, durante los primeros días con HBPM. No se ha puesto énfasis en Betrixaban porque no se han publicado a la fecha estudios de fase III en tratamiento de TEV.

TABLA 3

Estudios de fase 3 con los diferentes ACODs en el tratamiento del TEV.

Droga	TEV Tratamiento	TEV Tratamiento extendido
DABIGATRAN	RE-COVER RE-COVER II	RE-SONATE RE-MEDY
RIVAROXABAN	EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE	EINSTEIN-Extension
APIXABAN	AMPLIFY	AMPLIFY-Extension
EDOXABAN	HOKUSAI-VTE	

TABLA 4

Dosis y forma de inicio de los ACODs para el tratamiento del TEV.

Medicacion	Dosis	Inicio
DABIGATRAN	110 ó 150 mg c/12 hs después de iniciar HBPM	HBPM durante 5-10 días
RIVAROXABAN	15 mg c/12 hs luego 20 mg/24 hs.	15 mg/12 hs durante 3 semanas
APIXABAN	10 mg c/12 hs luego 5 mg c/12 hs.	10 mg c/12 horas durante 7 días
EDOXABAN	30 ó 60 mg c/24 hs despues de iniciar HBPM	HBPM durante 5-10 días

• Estudios de Tratamiento del TEV con DABIGATRAN (Tabla 5).

La comparación de Dabigatran vs. warfarina se evaluó en 4 estudios: Los estudios **Re-COVER** y **Re-COVER II** compararon Dabigatran con warfarina en el tratamiento del TEV agudo luego de un tratamiento inicial con HBPM o HRNF, y los estudios **Re-MEDY** y **Re-SONATE** compararon Dabigatran con warfarina en el tratamiento prolongado y prevención secundaria del TEV.

En los estudios **Re-COVER** y **Re-COVER II** la terapeutica se inició con anticoagulantes parenterales (HRNF o HBPM) durante una media de 9 días. Dabigatran se inició 2 horas antes de la que debiera ser la próxima inyección de HBPM o en el momento en que la heparina endovenosa fue discontinuada. En el grupo con warfarina se discontinuó la heparina cuando el RIN tuvo valores ≥ 2.0 en 2 determinaciones consecutivas^{18,19}.

TABLA 5

Estudios de tratamiento con Dabigatran en TEV. Evaluación a 6 meses.

Droga	Re-COVER			Re-COVER II			Re-COVER + Re-COVERII		
	Dabigatran 150mg/12hs	Warfarina	NNT	Dabigatran 150mg/12hs	Warfarina	NNT	Dabigatran 150mg/12hs	Warfarina	NNT
N	1274	1265		1279	1289		2553	2554	
% TEV Recurrente	2.4	2.1	333	2.3	2.2	1000	2.4	2.2	500
Hemorragias mayores %	1.6	1.9	333	1.2	1.7	200	1**	1.6**	166
Hemorragias Mayores+no mayores*	5.6	8.8	31	5	7.9	35	4.4**	7.7**	30
Hemorragias totales %	16.1	21.9	17	15.6	22.1	15	14.4**	20.4**	17

* Hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes; ** Desde el inicio de la medicación oral.

Estos 2 estudios muestran que dosis fijas de Dabigatran son tan efectivas como warfarina en la prevención de recurrencias luego de un episodio TEV agudo y que el perfil de seguridad es también similar al de warfarina desde el punto de vista estadístico, pero al tomar en cuenta el NNT de las hemorragias totales, mayores y no mayores clínicamente relevantes, Dabigatran impresiona ser mas seguro que warfarina. Solo el sangrado gastrointestinal (*Tabla 6*) resultó mas frecuente con Dabigatran que con los dicumarínicos.

TABLA 6

Frecuencia y lugar de sangrado. Estudio Re-COVER II.

Lugar de sangrado	Dabigatran	Warfarina
Intracraneal	2	6
Intraocular	5	14
Retroperitoneal	3	1
Intra-articular	5	0
Pericardial	0	1
Intramuscular	6	20
Gastrointestinal	48	33
Urogenital	51	75
Nasal	43	76
Otros	160	255

En otros 2 estudios, el **Re-MEDY** y el **Re-SONATE** (*Tabla 7*) en pacientes con TEV que cumplieron al menos 3 meses de terapéutica se les indicó tratamiento extendido durante 12 meses con 150 mg de Dabigatran cada 12 horas y se los comparó con warfarina (estudio **Re-MEDY**) o con placebo (estudio **Re-SONATE**)²⁰, comentados en Capítulo 4. El Dabigatran en el estudio extendido **Re-MEDY** se mostró tan efectivo como warfarina en la prevención de la recurrencia trombotica venosa pero presentó significativamente menor número de hemorragias (NNT 23). Cuando se comparó con placebo, la prevención trombotica por el Dabigatran fue estadísticamente mejor con un NNT 19, pero con incremento significativo de las hemorragias (NNT 29) (*Tabla 7*). Los pacientes con warfarina estuvieron en rango terapéutico (RIN 2.0-3.0) en una media de tiempo del 65.3% de las veces.

TABLA 7

Estudios extendidos en tratamiento de TEV con Dabigatran.

Droga	Re-MEDY			Re-SONATE		
	Dabigatran	Warfarina	NNT	Dabigatran	Warfarina	NNT
% TEV Recurrente	1.8%	1.3%	200	0.4%	5.6	19
Hemorragias mayores %	0.9%	1.8%	111	0.3%	0	333
Hemorragias mayores o clínicamente relevantes	5.6%	10.2%	23	5.3%	1.8%	29

Un punto controvertido pero de interés es que 13 pacientes con dabigatran presentaron síndrome coronario agudo comparado con el grupo con warfarina donde hubieron 3 pacientes con complicación coronaria (0.9% vs 0.2%, $p=0.02$; NNT 143). La seguridad cardiovascular relativa de los anticoagulantes orales sigue siendo debatida, y en particular se han planteado preocupaciones por el riesgo de IAM. Se analizó el riesgo de IAM en pacientes tratados a largo plazo con anticoagulantes orales (anti-VKA], inhibidores directos de la trombina o antagonistas del factor X activado) por una fibrilación auricular persistente, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. Existe una heterogeneidad considerable en la seguridad cardiovascular entre los anticoagulantes orales. Las diferencias en el riesgo de IAM pueden influir en la elección del tratamiento. En consonancia con la preocupación por la seguridad cardiovascular de los anticoagulantes orales, un meta-análisis de múltiples tratamientos encontró 29-44% de mayores probabilidades de infarto de miocardio con dabigatran²¹.

Lo que se plantea en los pacientes tratados con Dabigatran, en quienes se sostiene que no necesitan control de su anticoagulación (también para con los tratados con otros ACODs), es que no se sabe con certeza si sus niveles hemostáticos estuvieron por

encima el punto de corte para en los pacientes que sangraron o por debajo de los niveles de prevención en los que tuvieron una recurrencia trombótica, venosa o un síndrome coronario agudo. Es probable que el control coagulométrico podría aportar alguna certeza, y disminuir el número de eventos tanto arteriales como venosos.

• Estudios de Tratamiento del TEV con RIVAROXABAN.

Los estudios clínicos EINSTEIN en TEV consistieron en 3 proyectos para el tratamiento de la TVP²² y del TEP²³ para determinar la reducción del riesgo de recurrencias comparados con enoxaparina o con placebo en más de 8500 pacientes (*Tabla 8*).

TABLA 8

Estudios EINSTEIN. Tratamiento del TEV con Rivaroxaban.

Estudios con Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	EINSTEIN-Extension
Diagnóstico	TVP confirmado sin TEP	TEP confirmado con o sin TVP	Después de 6-14 meses de tratamiento por TEV
N	3449	4938	1197
Medicación	Rivaroxaban 15 mg c/12 horas, 21 días, luego 20 mg c/24 horas. Enoxaparina 1 mg/kg/12 hs \geq 5 días + Warfarina RIN 2.0-3.0		Rivaroxaban 20 mg/día vs Placebo.
Puntos Finales	TVP recurrente sintomático. Hemorragias Mayores. Hemorragias mayores + No mayores clínicamente relevantes.		TEV recurrente sintomático Hemorragias mayores.

El estudio **EINSTEIN-DVT** (*Tabla 9*) determinó eficacia y seguridad del Rivaroxaban en 3449 pacientes con diagnóstico confirmado de TVP, sin síntomas de TEP comparado con la terapéutica estándar de enoxaparina y warfarina seguido de warfarina solamente una vez obtenido el RIN de 2.0. Rivaroxaban (15 mg c/12 horas) se indicó durante los primeros 21 días seguido luego con 20 mg c/24 horas. Enoxaparina (1 mg/kg de peso c/12 horas) se indicó por 5 días junto con warfarina luego de la randomización y hasta obtener un RIN de 2.0 en 2 determinaciones consecutivas. La duración del tratamiento fue de 3, 6 o 12 meses. Los puntos finales de eficiencia fue la recurrencia del TEV sintomático. El punto final de seguridad fue la suma de hemorragia mayor y hemorragia no mayor pero clínicamente relevante. Durante todo el tratamiento el RIN / INR estuvo dentro de los límites terapéuticos en el 57.7% de las veces, 16.2% de veces por encima del límite superior (RIN 3.0) y 24.4% de las veces por debajo del límite inferior (RIN 2.0).

Una segunda parte del estudio **EINSTEIN-DVT** constituye el **EINSTEIN-Extension**²⁴ y se realizó con el objeto de establecer la eficacia y seguridad de Rivaroxaban en un período extendido luego de haber completado la terapéutica del TEV comparativa-

mente con pacientes que no mantuvieron la anticoagulación en el seguimiento. Comprendió 1196 pacientes con TVP o TEP confirmados, que hubieran completado un periodo de 6 a 14 meses con tratamiento anticoagulante, para luego ser tratados con Rivaroxaban o placebo. La duración del tratamiento fue 6 o 12 meses adicionales. Los puntos de eficacia y seguridad fueron TEV recurrente sintomático y hemorragias mayores respectivamente.

TABLA 9

Estudios EINSTEIN con Rivaroxaban en el tratamiento del TVP ó TEP.

Droga	EINSTEIN DVT			ENSTEIN PE			ENSTEIN-EXTENT		
	Rivaroxaban	Enoxaparina + Warfarina	NNT	Rivaroxaban	Enoxaparina + Warfarina	NNT	Rivaroxaban	Placebo	NNT
N	1731	1718		2419	2419		602	594	
% TEV Recurrente	2.1	3.0	111	2.1	1.8	333	1.3	7.1	17
Hemorragias mayores %	0.8	1.2	250	1.1	2.2	91	0.7%	0	143
Hemorragias Mayores+no mayores* %	8.1	8.1	----	10.3	11.4	91	6	1.2	21

* Mayores +no mayores clinicamente relevantes.

En el estudio **EINSTEIN-PE** el objetivo fue comparar, eficacia y seguridad de Rivaroxaban con enoxaparina, en 4832 pacientes con tromboembolismo pulmonar confirmado, con o sin sintomatología de TVP. Las dosis, los puntos finales y la duración del tratamiento fueron similares a las del estudio **EINSTEIN-DVT**²². Los pacientes con warfarina o acenocoumarol estuvieron en rango terapéutico (RIN 2.0-3.0) en el 62.7% de las veces, RIN debajo de 2.0 en el 21.8% de los casos y por encima del límite terapéutico (RIN 3.0) el 15.5% de las veces durante el tiempo de tratamiento. En el grupo con Rivaroxaban la adherencia al tratamiento fue mayor del 80% en el 94.2 % de los pacientes.

Rivaroxaban se mostró tan efectivo como warfarina en la prevención de la recurrencia trombótica venosa. Cuando se compara con placebo la prevención trombótica por el Rivaroxaban fue estadísticamente superior (NNT 17), pero con un incremento significativo de las hemorragias (NNT 21) (Tabla 9). Los pacientes con warfarina estuvieron en rango terapéutico (RIN 2.0-3.0) en una media de 62.7% del tiempo de tratamiento, algo menor que el tiempo en rango en los estudios con Dabigatran. Esto puede significar menor eficacia y también menor riesgo hemorrágico en el grupo warfarina. Contrariamente a lo que ocurrió con Dabigatran, no hubo incremento en la tasa de infarto de miocardio en el grupo con Rivaroxaban (n=2) comparado con warfarina (n=1); ni tampoco hubo diferencias para stroke isquémico (Rivaroxaban 2, warfarina 1). Cabe para Rivaroxaban el mismo planteo que se hizo para Dabigatran, que al no necesitar control de su anticoa-

gulación, no se sabe con certeza si sus niveles hemostáticos estuvieron por encima de los hemorrágicos en aquellos que sangraron o por debajo de los niveles de prevención en los pacientes con recurrencia trombótica.

• **Estudio de Tratamiento del TEV con APIXABAN.**

El estudio AMPLIFY²⁵, doble ciego, comparó el efecto de Apixaban (10 mg 2 veces por día) durante 7 días y luego 5mg 2 veces por día durante 6 meses con el tratamiento convencional de enoxaparina subcutánea seguida de warfarina (RIN de 2.0-3.0) en pacientes con tromboembolismo venoso (*Tabla 10*).

TABLA 10

Estudio AMPLIFY. Tratamiento del TEV con Apixaban.

Droga	APIXABAN	HBPM + warfarina	NNT
n	2609	2625	
TEV + Muerte x TEV			
TVP	2.3%	2.7%	250
Hemorragias mayores	0.8%	1.3%	83.3
Hemorragias mayores y No mayores clínicamente relevantes	4.3%	9.7%	19

Los puntos finales primarios de prevención fueron TEV y mortalidad por TEV; y puntos finales de seguridad fueron las hemorragias mayores o mayores + no mayores clínicamente relevantes. En prevención de la recidiva el estudio mostró que la dosis fija de Apixaban fue tan efectiva como el tratamiento con enoxaparina al comienzo seguido de un dicumarínico que se mantuvo en los niveles terapéuticos (RIN 2.0-3.0) en 68% del tiempo de tratamiento. En lo que se refiere a seguridad, Apixaban tuvo menor tasa de hemorragias (*Tabla 10*), hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes (NNT 19). No hubieron diferencias en los otros puntos de comparación.

Para responder la pregunta sobre la efectividad de prolongar el tratamiento con Apixaban en los pacientes que cumplieron el periodo adecuado de tratamiento (6 o 12 meses) por un episodio primario de TEV, se comparó Apixaban 2.5 mg y 5 mg 2 veces por día, con un grupo de pacientes tratados con placebo por un período adicional de 12 meses²⁶ (*Tabla 11*)

La *Tabla 11* muestra que el tratamiento con Apixaban vs placebo indica que los pacientes en tratamiento activo con ambas dosis 2.5 y 5 mg 2 veces al día, es más efectivo en la prevención de la recurrencia del TEV que en los no tratados, pero con cierta tendencia a mayor incidencia de hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes.

También en la *Tabla 11* se incorporaron los otros anticoagulantes orales (previamente referidos en las Tablas 6, 7 y 8); que se compararon en estudios extendidos con placebo.

TABLA 11

Estudios de los ACODs comparados con placebo.

Droga	APIXABAN 2.5 mg x2	APIXABAN 2.5 mg x2	Placebo	RIVARO- XABAN	Placebo	DABIGA- TRAN	Placebo
TVP	1.7%	1.7%	8.8%	1.3%	7.1%	0.4%	5.6%
Hemorragias mayores	0.2%	0.1%	0.5%	0.7%	0%	0.3%	0%
Hemorragias mayores y No mayores clínicamente relevantes	3.0%	4.2%	2.3%	6.0%	1.2%	5.3%	1.8%

x2: c/ 12 hs.

Las comparaciones indirectas a la que se hace referencia, sólo permiten indicar que el Apixaban tendría menor incidencia de hemorragias cuando se consideran las hemorragias mayores junto a las no mayores clínicamente relevantes, pero al no ser comparaciones cabeza a cabeza, las conclusiones pueden no ser validadas. No obstante, como las hemorragias son más frecuentes en el grupo con tratamiento activo con todas las drogas anticoagulantes, se impone volver a plantear lo que oportunamente se señaló, que es que si se controlan los niveles de anticoagulación con un método coagulométrico, es posible ajustar las dosis para evitar excesos terapéuticos que condicionen tendencias hemorrágicas²⁷.

También la posibilidad de riesgo coronario para los ACODs es de importancia (si bien menor en tratamientos cortos, como sucede con la prevención del TEV, que en tratamientos muy prolongados como como al tratar pacientes con fibrilación auricular) en la práctica diaria²⁸. En 27 estudios randomizados y controlados, Dabigatran estuvo asociado a un incremento significativo de eventos coronarios en el análisis de 9 estudios. En otros 9 estudios con Rivaroxaban o Apixaban, no hubo tendencias a riesgo coronario aumentado indicando que solo Dabigatran muestra una tendencia al compromiso coronarios²⁸. Aún comparando, de manera indirecta, cada una de estas drogas con warfarina los resultados se muestran similares a los mencionados.

• Tratamiento del TEV con EDOXABAN.

Apixaban fue aprobado para el tratamiento de la TVP y el TEP en base a los resultados de un solo estudio (Hokusai-VTE²⁹) que mostró que Edoxaban es tan efectivo como warfarina en la prevención de las recurrencias en pacientes con TEV.

TABLA 12

Estudio Hokusai-VTE. Edoxaban en el tratamiento del TEV.

Droga	EDOXABAN	HBPM + warfarina	NNT
	4118	4122	
TEV + muerte por TEV	3.2%	3.5%	333
TVP	1.4%	1.5%	1000
Hemorragias mayores	1.4%	1.6%	500
Hemorragias mayores + hemorragias clínicamente relevantes	8.5%	10.3%	56
Hemorragias totales	21.7%	25.6%	26

En el estudio Hokusai-VTE (*Tabla 12*) más de 8200 pacientes fueron randomizados a Edoxaban o warfarin, luego de una dosis inicial durante una media de 5 días de heparina ya fuera HRNF o HBPM y luego randomizados a Apixaban o warfarina. Al año de tratamiento Edoxaban no fue inferior a warfarina, y resultó superior a warfarina en la disminución de la tasa de hemorragia intracraneal. Las hemorragias mayores fueron similares en ambos grupos. La dosis de Edoxaban fue 60 mg una vez al día o 30 mg/día en pacientes con una depuración de creatinina de 30-50 mL/min, o si el paciente pesaba ≤60 kg. El grupo con warfarina estuvo en rango terapéutico el 63.5% del tiempo, por encima de un RIN 3.0 durante 17.6% del tiempo, y debajo de 2.0 durante 18.9% del tiempo de tratamiento. El tratamiento con cualquiera de las drogas cumplió 3 meses hasta un máximo de 12 meses.

TABLA 13

Perfil de los ACODs en prevención y seguridad.

Estudio	Re-MEDY		Re-COVER + Re-COVER 2 / Warfarina		EINSTEIN DVT		EINSTEIN PE		AMPLIFY		Hokusai-VTE	
	Dabigatran	NNT	Dabigatran	NNT	Rivaroxaban.	NNT	Rivaroxaban.	NNT	Apixaban	NNT	Edoxaban	NNT
ACOD vs Warfarina												
% TEV Recurrente	1.8/ 1.3	200	2.4/ 2.2	500	2.1/ 3.0	111	2.1/ 1.8	333	2.3/ 2.7	250	3.2/ 3.5	333
Hemorragias mayores %	0.9/ 1.8	111	1/ 1.6**	166	0.8/ 1.2	250	1.1/ 2.2	91	0.6/ 1.8	83	1.4/ 1.6	500
Hemorragias mayores + no mayores * %	5.6/ 10.2	23	4.4/ 7.7**	30	8.1/ 8.1	---	10.3/ 11.4	91	4.3/ 9.7	19	8.5/ 10.3	56

* Hemorragias Mayores +no mayores clínicamente relevantes. **Durante el periodo de medicación oral.

Establecer un perfil comparativo de los ACODs tiene un valor muy relativo y sólo la comparación directa entre ellos (cabeza a cabeza) puede darnos la información acerca de cual de ellos tiene el mejor desempeño en prevención del TEV con menor riesgo de hemorragia, es decir mayor seguridad.

Un dato que muestra la dificultad para cotejar datos de estudios diferentes es el tiempo en que los pacientes en tratamiento con warfarina estuvieron en rango terapéutico y que fueron diferentes en cada estudio. Ello puede condicionar mayor riesgo hemorrágico cuando están por encima de RIN 3.0, o mayor tendencia trombótica cuando el RIN esta por debajo de 2.0. La comparación directa de estos resultados condicionarían perfiles económicos que las compañías farmacéuticas no querrán afrontar.

Si bien ya se abordó en el Capítulo 3, al desarrollar algunas características farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales, la *TABLA 14* resume las drogas que pueden revertir el efecto hemorrágico de los ACODs en caso de urgencia.

TABLA 14

Drogas que revierten el efecto hemorrágico de los ACODs.

• ACODs	• DROGAS PARA REVERTIR EL EFECTO ANTICOAGULANTE
Dabigatran	Idarucizumab (Aprobado por la FDA y la EMA) Nombre comercial Praxbind®. Se administra en una dosis total de 5g, en dos bolos endovenosos continuados de 2.5g separados uno de otro por no más de 15 minutos.
Rivaroxaban, Apixaba y Edoxaban	Andexanet Alfa
Todos los ACODs y también HBPM y HRNF.	PER977

ACODs: anticoagulantes orales de acción directa; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HRNF: heparina regular no fraccionada.

Antes de discurrir en algunos comentarios referidos a la *Tabla 13*, es pertinente aclarar la razón por la cual se dejó de lado en esta comparación (también en otras Tablas) la significación estadística, o la reducción de riesgo relativa tanto trombótica como hemorrágica, o la disminución absoluta del riesgo, y en cambio, tomando esta última posibilidad se toma en cuenta el número necesario para tratar, (NNT) que es la cantidad de pacientes necesarios para obtener un beneficio con la droga en estudio comparada, en estos casos con warfarina. Ello da una idea bastante clara al médico tratante, de la bondad de una medicación.

Así se puede advertir en la *Tabla 13*, que todas los ACODs, guiados por el NNT, son bastante similares en el grado de prevención comparado con los dicumarínicos (a veces sólo con warfarina, en otros trabajos frente a warfarina y acenocumarol). Cuando se toma en cuenta la incidencia de hemorragias, el NNT se manifiesta algo diferente con las diferentes drogas y surge que Rivaroxaban presenta el mismo riesgo hemorrágico que

warfarina, y en cambio, Apixaban se perfila como el ACOD asociado a menor riesgo hemorrágico (NNT 19, previene 1 hemorragia cada 19 pacientes comparado con warfarina). Este resultado es similar al publicado recientemente³⁰. Es probable que esta diferencia entre Rivaroxaban y Apixaban pueda explicarse por la publicación de Frost y col³¹ quienes compararon la farmacocinetica y la actividad aFXa de Apixaban y Rivaroxaban en un estudio randomizado, abierto y cruzado en 14 sujetos normales que recibieron Apixaban 2.5 mg 2 veces al día y Rivaroxaban 10 mg 1 vez al día, durante 4 días con un periodo sin medicación (lapso de lavado o wash-out) entre ambas drogas de ≥ 4.5 días. La dosis doble diaria de Apixaban mostró menos variaciones intersujetos, nivel de concentración mas alto en el valle y menor concentración en el pico, lo que indicaría una anticoagulación mas constante comparada con Rivaroxaban a las concentraciones mencionadas. Sin restar importancia a lo señalado, se debe mencionar que todos los autores de esta publicación fueron en ese momento empleados de la compañía farmacéutica fabricante del Apixaban y que el estudio estuvo subvencionado también por la misma compañía Bristol-Myers, Squibb Company y Pfizer Inc.

Los ACODs cambiaron la práctica clínica respecto a la anticoagulación oral para el TEV agudo. No obstante sus ventajas, existen «zonas grises» que requieren de otros estudios que aporten pruebas y confirmen la superioridad (o al menos la no inferioridad) de los ACODs sobre las drogas anti-VK en la práctica diaria³². Datos del mundo real aportarán evidencia adicional a tener en cuenta en la valoración de unos y otros..

¿Se pueden mejorar los resultados que se obtienen con los ACODs?

Se ha señalado en el Capítulo 3 que una prueba coagulométrica con un reactivo comercial, mezcla de veneno de serpiente Russel y fosfolípidos (RVVconfirm[®]), para establecer la actividad anticoagulante del Rivaroxaban, permitiría establecer 2 puntos de corte, de utilidad práctica, para prevención y seguridad. En 160 determinaciones, en 59 pacientes, esta prueba (RVVconfirm[®]) mostró que 11 determinaciones (7%) estuvieron por arriba de los valores propuestos para riesgo hemorrágico, y que 66 entre 158 determinaciones (42%) se encontraban por debajo de los niveles teóricos de prevención. La elección del reactivo es fundamental pues no todos, aun teniendo una composición similar, son adecuadamente sensibles a los niveles de Factor X no conjugados con Rivaroxaban³³.

Mucho se ha discutido sobre el tiempo de tratamiento activo y el tiempo de tratamiento extendido, pero *¿Qué sucede al discontinuar el tratamiento?*

Schulman y col en 1995³⁴, mostraron que en pacientes con un primer episodio de TEV la anticoagulación mantenida 6 meses disminuía las recurrencias comparado con un tratamiento de solo 6 semanas.

Hubo 2 estudios ulteriores para establecer si era igualmente eficaz, en prevención de recurrencias, realizar tratamientos extendidos con menores dosis de warfarina (RIN 1.5-2.0) después del tratamiento tradicional (RIN 2.0-3.0). En la publicación de Kearon y col^{5,738} pacientes con un TEV idiopático que completaron al menos 3 meses de tratamiento convencional fueron seguidos durante 2.3 años. La publicación de Ridker

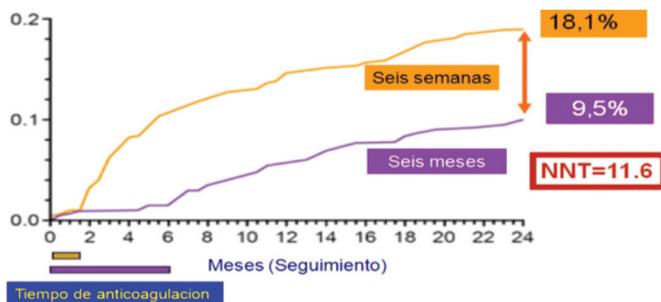


FIGURA 3
Duración de la anticoagulación. Estudio DURAC 1

y col³⁶. incluyó 508 pacientes con TEV idiopático que completaron una media de 6.5 meses el tratamiento convencional, fueron seguidos durante 4.3 años para establecer si el tratamiento extendido de baja intensidad mantenía la reducción de la recurrencias respecto al placebo. Las conclusiones de estos 2 estudios fueron que con niveles de RIN de baja intensidad (1.5-2.0) las recurrencias fueron menores que con el placebo, pero a la vez, que con un RIN en rango tradicional (2.0-3.0) la reducción de recurrencias de TEV fue mayor que con un RIN de baja intensidad.

El tratamiento adicional de 18 meses con warfarina en pacientes con un primer episodio de embolia pulmonar, que recibieron 6 meses de tratamiento anticoagulante, redujo el riesgo de re-trombosis y sangrado mayor; sin embargo, el beneficio no se mantuvo después de suspender el tratamiento anticoagulante³⁷. El estudio incluyó a 371 pacientes adultos con un primer episodio de embolia pulmonar sintomática sin causa aparente, tratados durante los primeros 6 meses con una anti-VK. Los pacientes fueron asignados al azar a warfarina o placebo durante 18 meses. El tiempo medio de seguimiento fue 24 meses. Durante el período de tratamiento de 18 meses, el resultado primario (TEV recurrente o hemorragia mayor, 18 meses después de la asignación al azar) ocurrió en 6 entre los 184 pacientes (3%, NNT 33) en el grupo con warfarina y en 25 de los 187 pacientes (13.5% NNT 7) en el grupo placebo, con una reducción del riesgo relativo del 78% en favor de warfarina. Este resultado se debió a una reducción en el riesgo del TEV recurrente, con riesgo de sangrado incrementado de manera no significativa en el grupo con dicumarínicos. El beneficio de la anticoagulación se perdió después de suspender las drogas anti-VK. Completado el período de estudio de 42 meses (período de tratamiento y de seguimiento), el resultado compuesto primario ocurrió en 33 pacientes (21%) en el grupo con warfarina y en 42 (24%) en el grupo placebo. Las tasas de tromboembolismo venoso recurrente, hemorragia mayor y muerte no relacionada con TEV, no difirieron entre los grupos. Los resultados de este estudio sugieren que es necesario adaptar la extensión del tratamiento conforme sean los factores de riesgo de cada paciente.

También con los ACODs se realizaron estudios extendidos (Capítulo 4) comparándolos con warfarina o con placebo. Evidencias de distinta rigurosidad sugieren que no existen diferencias entre los ACODs y la terapéutica tradicional en los tratamientos prolongados con anticoagulantes considerando el punto final combinado de TEP recurrente, TEV recurrente, TVP, mortalidad total y hemorragias mayores³⁸.

La revisión de Middeldorp y col³⁹ muestra que el tratamiento con anti-VK reduce fuertemente el riesgo de TEV recurrente durante el tiempo que se utilizan, con disminución del riesgo absoluto de TEV recurrente con el tiempo, aunque el riesgo de hemorragia mayor permanece constante.

Los hallazgos de estudios observacionales que comparan eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales directos (ADOCs) frente a los antagonistas de la vitamina K en fibrilación auricular y tromboembolismo venoso son inconsistentes⁴⁰.

En general, se sostiene que los ACODs son comparables o superiores a las drogas anti-VK pero actualmente no existen estudios observacionales disponibles para Apixabán y Edoxaban y existen algunas importantes inconsistencias entre los estudios multicéntricos y los estudios observacionales con Dabigatrán (accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio) y Rivaroxabán (accidente cerebrovascular / embolismo sistémico, hemorragia mayor en TEV).

Los ACODs tienen ciertamente algunas ventajas sobre warfarina en pacientes con FA, pero Sterne y col⁴¹, no encontraron evidencia fuerte que indique ventajas en reemplazar warfarina o una HBPM por un ACOD en prevención primaria, tratamiento o prevención secundaria del TEV.

De manera similar comparaciones indirectas mostraron reducciones estadísticamente similares en el riesgo de TEV, o de mortalidad, ligadas al TEV para todos los ACODs. En contraste, las reducciones de hemorragia mayor o hemorragia no mayor clínicamente importante tanto para el inicio de tratamiento como a largo plazo fueron significativamente mejores con Apixabán que con los otros ACODs y mejor también para Dabigatrán en comparación con Rivaroxaban y Edoxaban. Pudiera suceder que dar una vez por día Rivaroxaban y Edoxaban, condicionen un pico de actividad excesivo que podría no presentarse cuando la dosis está dividida en 2 tomas diarias como sucede para Apixaban. Algunos resultados de análisis actuales indican que los ACODs ofrecen beneficio clínico sobre la terapia convencional, mientras enfatizan la relativa diferencia en el perfil hemorrágico. La conclusión es que no existe aún un criterio unánime sobre la superioridad de una droga sobre otra en el tratamiento del TEV.

No existe aun criterio unánime acerca del tiempo en que debe mantenerse el tratamiento antitrombótico en pacientes con un TEV idiopático⁴². Se sugiere individualizar el tratamiento con un ACOD o un anti-VK tomando en cuenta en el perfil beneficio / seguridad y en las características del paciente.

Finalmente con la premisa sobre el *“Delicado equilibrio entre riesgos y beneficios de la anticoagulación en el tromboembolismo venoso”* que sostenemos, *¿cuál debe ser la posición del médico frente a un paciente estable, con niveles terapéuticos adecuados, con los dicumarínicos?*, y por otra parte de no cumplir el paciente con las indicaciones de los dicumarínicos, *¿cómo podrá el paciente comportarse frente a los ACODs?* si, como se sostiene (con poco fundamento y el médico lo trasmite a su paciente) no requiere su coagulación de controles periódicos a los que si obliga el tratamiento con warfarina o acenocumarol.

No hay duda que aquellos pacientes que mantienen estable sus niveles terapéuticos con los dicumarínicos no deberían cambiar su terapéutica anticoagulante. Tampoco deben hacerlo aquellos que no son conscientes de la necesidad de mantener una terapéutica que exige la ingesta de la medicación diaria o 2 veces por día⁴³. Tampoco se debe indicar un ACOD o cambiar un dicumarínico por un ACOD en aquellos en los que el costo del ACOD excede sus posibilidades económicas, pues se puede imponer el criterio equivocado, pero muy difundido entre los pacientes, que disminuir la dosis no puede afectar severamente su evolución clínica. Tampoco pueden tratarse con los ACODs los pacientes con severo deterioro o falla renal cuando la depuración de la creatinina se encuentra ≤ 30 mL/min⁴⁴, con la conveniencia de un seguimiento cercano por el peligro oculto de los anticoagulantes orales de desarrollar nefropatía relacionada con la anticoagulación⁴⁵.

Por lo expuesto sostenemos enfáticamente que se debe controlar la terapéutica con los ACODs y, especialmente tratar de tener rangos terapéuticos que permitan un adecuado balance seguridad / prevención. Dar una dosis “a ciegas” a pacientes obesos o muy delgados, añosos, con enfermedad renal o hepática, con enfermedades malignas etc, no es un criterio médico razonable, ni siquiera puede considerarse como un criterio médico.

REFERENCIAS.

1. Roberts SH, Lawrence SM. CE: Venous thromboembolism: Updated Management Guidelines. *Am J Nurs* **2017**;117: 38-47.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (23 Suppl 1): 14-8.
3. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Thromb Res* **2014**; 134: 931-8.
4. Krüger T, Oelenberg S, Kaesler N, et al. Warfarin induces cardiovascular damage in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2013**; 33: 2618-24.
5. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis* **2007**; 23: 83-91.
6. Zhang YT, Tang ZY. Research progress of warfarin-associated vascular calcification and its possible therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* **2014**; 63: 76-82.

7. Schurgers LJ, Vitamin K: key vitamin in controlling vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* **2013**; 83: 782-4.
8. Chatrou ML, Winckers K, Hackeng TM, et al. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev* **2012**; 26: 155-66.
9. Koos R, Mahnken AH, Mühlenbruch G, et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol* **2005**; 96 (6): 747-9.
10. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* **2003**; 138: 714-9.
11. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, et al. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**; 12: CD008685.
12. Prandoni P, Lensing AW, Prins MR. The natural history of deep-vein thrombosis. *Review Semin Thromb Hemost* **1997**; 23: 185-8.
13. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* **2000**; 160: 761-8.
14. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* **2000**; 160: 769-74.
15. Tamizifar B, Oghab P, Esfahani MA. The prediction role of D-dimer in recurrence of venous thromboembolism 1-year after anticoagulation discontinuing following idiopathic deep vein thrombosis. *J Res Med Sci* **2014**; 19: 586-91.
16. Streiff MB. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE). *J Thromb Thrombolysis* **2015**; 39 (3): 353-66.
17. Robertson L, Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* **2017**; 2: CD006771. doi: 10.1002/14651858.CD006771.pub3.
18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2009**; 361: 2342-52.
19. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* **2014**; 129: 764-72.
20. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2013**; 368: 709-18.
21. Torniyos A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of myocardial infarction in patients with long-term non-vitamin k antagonist oral anticoagulant treatment. *Prog Cardiovasc Dis* **2016**; 58: 483-94.
22. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *EINSTEIN Investigators. N Engl J Med* **2010**; 363:2499-510.
23. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *EINSTEIN-PE Investigators. N Engl J Med* **2012**; 366: 1287-97.
24. Wells PS, Prins MH, Levitan B, et al. Long-term anticoagulation with Rivaroxaban for preventing recurrent VTE: A benefit-risk analysis of EINSTEIN-Extension. *Chest* **2016**; 150: 1059-68.
25. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY Investigators Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2013**; 369: 799-808.
26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2013**; 368: 699-708.
27. Altman R, Gonzalez C. Simple and rapid assay for effect of the new oral anticoagulant (NOAC) rivaroxaban: preliminary results support further tests with all NOACs. *Thromb J* **2014**; 12: 7
28. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, et al. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol* **2014**; 78: 707-17.
29. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2013**; 369: 1406-15.
30. Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* **2015**; 39: 155-65.

31. Frost C, Song Y, Barrett YC, et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. *Clin Pharmacol* **2014**; 6: 179-87.
32. Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Non-vitamin K oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolic disease. *Expert Opin Pharmacother* **2016**; 17: 2033-47.
33. Martinuzzo ME, Barrera LH, D'Adamo MA, et al. Frequent false-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparina. *Int J Lab Hem* **2014**; 36, 144-50.
34. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* **1995**; 332 (25): 1661-5.
35. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Extended low-intensity anticoagulation for thrombo-embolism 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.
36. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al on behalf of PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2003**; 348: 1425-34.
37. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al on behalf of PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 314: 31-40.
38. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**; Dec 4; (12): CD010957. doi: 10.1002/14651858.CD010957.pub2.
39. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* **2014** Aug 5; (8): CD001367. doi: 10.1002/14651858.CD001367.pub3
40. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation and venous thromboembolism: A Systematic review and meta-analyses. *Clin Ther* **2017**; Jun 28. pii: S0149-2918(17)30699-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358.
41. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* **2017**; 21 (9): 1-386.
42. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One* **2015**; 10 (12): e0144856.
43. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost* **2013**; 11: 390-4.
44. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and Rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* **2015**; 131 (11): 972-9.
45. Luciaiardi HL, Cabrera JC, Altman R. Anticoagulantes orales y riesgo de nefropatía. ¿Riesgo oculto de los anticoagulantes?. *Rev Fed Arg Cardiol* **2016**; 45 (3): 114-6.