



Manejo Óptimo de la Terapia Anticoagulante

Kit de Diapositivas Educativas

Sociedad Americana de Hematología – ASH | 2021

Autores:

Mario Luis Tejerina Valle, MD, Caja Petrolera de Salud - Bolivia

Juan Carlos Serrano Casas, MD, Universidad Central de Venezuela



Guías 2021 para el manejo del Tromboembolismo Venoso (TEV) para América Latina

Ignacio Neumann, Ariel Izcovich, Ricardo Aguilar, Guillermo León Basantes, Patricia Casais, Cecilia Colorio, Cecilia Guillermo, Pedro Garcia Lazaro, Jaime Pereira, Luis Meillon, Suely Meireles Rezende, Juan Carlos Serrano, Mario Luis Tejerina Valle, Felipe Vera, Lorena Karzulovic, Gabriel Rada, Holger Schunemann.

Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America. *Blood Adv.* 2021;5(15):3032-3046.

ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America

Ignacio Neumann,¹ Ariel Izcovich,² Ricardo Aguilar,³ Guillermo León Basantes,⁴ Patricia Casais,^{5,6} Cecilia C. Colorio,⁷ María Cecilia Guillermo Esposito,⁸ Pedro P. García Lázaro,^{9,10} Luis A. Meillon-García,¹¹ Jaime Pereira,¹² Suely Meireles Rezende,¹³ Juan Carlos Serrano,¹⁴ Mario L. Tejerina Valle,¹⁵ Felipe Vera,¹⁶ Lorena Karzulovic,¹⁷ Gabriel Rada,¹ and Holger Schunemann¹⁸

¹Department of Internal Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ²Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina; ³Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Dr. Amalio Azaíza, Panamá City, Panamá; ⁴Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia; ⁵Epidemiología Clínica y Evidencia, Instituto de Investigaciones en Salud Pública, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ⁶Centro de Hematología Pivovsky, Buenos Aires, Argentina; ⁷Fundación Favaloni, Buenos Aires, Argentina; ⁸Hospital de Clínica Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay; ⁹Faculty of Medicine, Universidad Privada Antenor Orosco, Trujillo, Perú; ¹⁰Hospital Especializado Víctor Lázaro Echagay, Trujillo, Perú; ¹¹The ABC Medical Center, Mexico City, Mexico; ¹²Department of Hematology and Oncology, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ¹³Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ¹⁴Unidad Hematología Especializada IPS, Cúcuta, Colombia; ¹⁵Caja Costarricense de Seguro Social, La Paz, Bolivia; ¹⁶School of Health and Related Research, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; ¹⁷Department of Pediatrics, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; and ¹⁸Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

Background: Venous thromboembolism (VTE) is a common disease in Latin American settings. Implementing international guidelines in Latin American settings requires additional considerations.

Objective: The purpose of our study was to provide evidence-based guidelines about managing VTE for Latin American patients, clinicians, and decision makers.

Methods: We used the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-ADOLOPMENT method to adapt recommendations from 2 American Society of Hematology (ASH) VTE guidelines (Treatment of VTE and Anticoagulation Therapy). ASH and local hematology societies formed a guideline panel comprised of medical professionals from 10 countries in Latin America. Panelists prioritized 18 questions relevant for the Latin American context. A knowledge synthesis team updated evidence reviews of health effects conducted for the original ASH guidelines and summarized information about factors specific to the Latin American context (ie, values and preferences, resources, accessibility, feasibility, and impact on health equity).

Results: The panel agreed on 17 recommendations. Compared with the original guideline, 4 recommendations changed direction and 1 changed strength.

Conclusions: This guideline development project highlighted the importance of contextualization of recommendations suggested by the changes to the original recommendations. The panel also identified 2 implementation priorities for the region: expanding the availability of home treatment and increasing the availability of direct oral anticoagulants (DOACs). The guideline panel made a conditional recommendation in favor of home treatment for individuals with deep venous thrombosis and a conditional recommendation for either home or hospital treatment for individuals with pulmonary embolism. In addition, a conditional recommendation was made in favor of DOACs over vitamin K antagonists for several populations.

Introduction

Aim of these guidelines and specific objectives

The purpose of these guidelines is to provide evidence-based recommendations about the treatment of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) for the Latin American context. The



Latin American ADOLOPMENT project

- The Latin American ADOLOPMENT project is a pilot collaborative effort of the following institutions
- Sociedad Argentina de Hematología (SAH) Cecilia Colorio, MD
- Sociedad Boliviana de Hematología y Hemoterapia (SBHH) Mario Luis Tejerina Valle, MD
- Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) Suely Meireles Rezende, MD PhD
- Sociedad Chilena de Hematología Jaime Pereira, MD
- Sociedad Peruana de Hematología (SPH) Pedro García Lázaro, MD
- Sociedad de Hematología del Uruguay (SHU) Cecilia Guillermo, MD
- Sociedad Venezolana de Hematología (SVH) Juan Carlos Serrano, MD
- Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasis y Trombosis (CLAHT) Patricia Casais, MD
- Asociación Mexicana de Hematología Luis Meillon MD
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Guillermo Basantes MD
- American Society of Hematology
- MacGRADE Center



GRADE-ADOLOPMENT es un método explícito y sistemático para adoptar, adaptar o desarrollar recomendaciones basadas en evidencia a partir de la recomendación existente desarrollada con el enfoque GRADE.

Guías de práctica clínica de ASH sobre ETV

1. Prevención de TEV en pacientes quirúrgicos hospitalizados
2. Prevención de TEV en pacientes médicos hospitalizados
3. Tratamiento de la TEV aguda (TVP y EP)
4. **Manejo óptimo de la terapia de anticoagulación**
5. Prevención y tratamiento de la TEV en pacientes con cáncer
6. Trombocitopenia inducida por heparina (HIT)
7. Trombofilia
8. TEV pediátrico
9. TEV en el contexto del embarazo
10. Diagnóstico de TEV

¿Como se desarrollaron las guías ASH?

CONFORMACION DEL PANEL

Cada panel se formó siguiendo criterios clave:

- Equilibrio en experiencia (incluidas disciplinas más allá de la hematología y pacientes)
- Atención a la minimización y gestión de COI

PREGUNTAS CLÍNICAS

10 a 20 preguntas clínicamente relevantes generadas en formato PICO (población, intervención, comparación y outcome)

EJEMPLO DE PREGUNTA PICO

En pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos mayores, ¿debemos utilizar tromboprolifaxis?

SINTESIS DE EVIDENCIAS

Análisis de la evidencia de cada pregunta PICO x revisión sistemática de efectos:

- Efectos deseables e indeseables
- Uso de recursos
- Factibilidad
- Aceptabilidad
- Accesibilidad
- Valores y preferencias del paciente

REDACCION DE RECOMENDACIONES

Recomendaciones hechas por miembros del panel basados en evidencia de todos los factores

Las directrices de ASH son revisadas anualmente por grupos de trabajo formados por expertos convocados por ASH. Los recursos derivados de las directrices que requieren actualización se remueven del sitio web de ASH.

¿Como los pacientes y médicos deben usar estas guías?

	Recomendación FUERTE ("El panel recomienda...")	Recomendación CONDITIONAL ("El panel sugiere ...")
Para pacientes	La mayoría de los individuos van a querer la intervencion	La mayoría de los individuos van a querer la intervencion, pero varios no.
Para clínicos	La mayoría de los individuos deberían recibir la intervencion.	Diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes, dependiendo de sus valores y preferencias. Utilice la toma de decisiones compartida.

Objetivos

1. Al final de esta sesión, Ud debe estar capacitado para:
2. Definir del nivel de atención y tipo de anticoagulación inicial de pacientes con TEV'
3. Establecer el período de anticoagulación de acuerdo con el evento de TEV, provocados y no provocados con o sin recurrencia, con nuevos eventos de TEV bajo anticoagulación
4. Determinar el rol de las los puntajes de recurrencia y dimero D en eventos no provocados.
5. Manejo de las complicaciones por anticoagulación

¿Que trata este capítulo?

Los anticoagulantes conllevan a beneficios (reducción de la extensión del trombo, EP mortal) y riesgos (hemorragia potencialmente fatal)

Reconocer y mitigar el riesgo de daño de los anticoagulantes requiere un enfoque de manejo basado en evidencia

Este capítulo se centra en el manejo óptimo de los anticoagulantes para prevenir y tratar la ETV (después de que ya se haya elegido el anticoagulante).

Caso 1: Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar aguda masculino de 58 años

- **Antecedentes Patológicos Previos:** Post Operatorio mediato de Reemplazo de Rodilla derecha (RTR), HTA, cardiopatía isquémica crónica, Sobre peso (IMC 29)
- **Medicación:** Losartan, Carvedilol, ASA 100 mg/día
- **Cuadro Clínico:** Dolor Torácico de 24 horas que asocia leve moderada disnea. Con dolor en pierna derecha, TA 110/77 mm Hg, pulso 96/min, FR 24/min SO₂ 92%. Aumento de volumen y dolor de todo el miembro inferior derecho desde hace 72, laboratorio: Dimero D elevado, Función renal y hepática normales.
- **Scan Duplex:** Extensa TVP de vena femoral y poplítea derecha.
- **AngioTAC:** Embolismo pulmonar sub-segmentario
- **Ecocardiograma:** Sin disfunción de Ventrículo Derecho

Diagnostico: Trombosis Venosa Profunda proximal complicada con embolismo pulmonar de patrón provocado

Considerando su condición clínica de bajo riesgo y estabilidad hemodinámica ;
¿Como plantearía realizar su tratamiento?

- a) Terapia fibrinolítica, hospitalizado
 - b) Tratamiento hospitalizado con uso de heparina no fraccionada y luego Warfarina
 - c) Manejo ambulatorio con uso de ACOD exclusivamente
 - d) Corta hospitalización con HBPM, pero manejo mayormente ambulatorio y luego ACOD o Warfarina de acuerdo disponibilidad
- C y D con correctas

Recomendaciones

En pacientes con EP y bajo riesgo de complicaciones, el Panel Latinoamericana, sugiere **el tratamiento en el hogar o tratamiento hospitalario** (*recomendación condicional, basada en una certeza muy baja en la evidencia sobre los efectos*).

Resultados (Calidad de la Evidencia)	Riesgo Relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	
		Riesgo con tratamiento Hospitalizado	Riesgo con tratamiento Ambulatorio
● Mortalidad	RR 0.33 (0.01 - 7.98)	6 por 1000	4 menos por 1000 (6 menos a 42 mas)
● EP	RR 2.95 (0.12-71.85)	0 por 1000	0 por 1000
● TVP sintomática Proximal	No Estimable	0 x 1000	0 x 1000 (0 x 1000)
● Sangrado Mayor	RR 6.88 (0.36. - 134,1)	0 por 1000	0 x 1000

Evidencia de baja calidad, por lo que el beneficio / daño es incierto. El panel también consideró :

- Esta recomendación no se aplica a pacientes con otras condiciones de mayor riesgo, que requieran hospitalización, apoyo limitado o ningún tipo en el hogar, no puedan pagar medicamentos o tengan antecedentes de incumplimiento deficiente.
- Alto riesgo de sangrado también pueden necesitar iniciar el tratamiento en el hospital.
- El tratamiento en el hogar puede no ser factible en algunos contextos debido a limitaciones del sistema de salud o restricciones de la póliza de seguro

Pesi score para clasificación de severidad en EP

Table 1: Original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI).

Variable	PESI (a) Score Original	PESI (b) Score Simplificado
Edad > 80 años	Edad en años	1
Sexo masculino	+10	-
Historia de Cáncer	+30	1
Historia de Falla Cardíaca	+10	1 (c)
Historia de Enfermedad Pulmonar Crónica	+10	
Pulso \geq 110 latidos /minute	+20	1
Presión Arterial Sistólica < 100 mm Hg	+30	1
Frecuencia Respiratoria \geq 30 x min	+20	-
Temperatura < 36°C	+20	-
Estado mental alterado*	+60	-
Saturación arterial de Oxígeno < 90%*	+20	1

Fibrinólisis en
Embolismo Pulmonar
agudo
En casos con
inestabilidad
hemodinámica
franca

PACIENTE EN CLASE I
Bajo Riesgo

A La puntuación total de un paciente se obtiene sumando la edad del paciente en años y los puntos de cada predictor cuando está presente. La puntuación se corresponde con las siguientes clases de riesgo: clase I (\leq 65 puntos), clase II (66-85 puntos), clase III (86-105 puntos), clase IV (106-125 puntos) y clase V ($>$ 125 puntos). Los pacientes en las clases de riesgo I y II se definen como de bajo riesgo. (b) Se obtiene una puntuación total para un paciente dado sumando los puntos. La puntuación se corresponde con las siguientes clases de riesgo: 0 riesgo bajo, 1 o más riesgo alto. Las celdas vacías S indican que las variables no fueron incluidas. (c) Las variables se combinaron en una sola categoría de enfermedad cardiopulmonar crónica.

Recomendación

En pacientes con TVP O EP, el Panel Latinoamericana de ASH sugiere **el uso de DOAC sobre AVK** (*recomendación condicional, basada en certeza moderada en la evidencia sobre los efectos*).

Evidencia de investigación

- No hay estudios de comparación directa entre DOAC y HBPM en esta indicación
- Evidencia indirecta: DOAC vs HBPM se han comparado solo en el estudios de profilaxis de TEV en reemplazo de cadera y rodilla, donde DOAC reduce riesgo de TVP y no aumenta sangrado.
- Pero en profilaxis en pacientes médicos hospitalizados, el uso de DOAC aumenta el sangrado en comparación a HBPM

*Moderada Calidad de la evidencia.
El Panel también considera:*

- Los pacientes bajo tratamiento con AVK con buen control y sin complicaciones, pueden mantenerlo.
- Pacientes que inician anticoagulación pueden preferir DOAC por simplicidad en el tratamiento, seguridad y no necesitar INR.
- Se deben informar los riesgos del tratamiento con DOAC especialmente si no es posible un seguimiento cercano

Continuación Case 1:

- El paciente se inició en Rivaroxaban 15 mg via oral cada 12 horas por 21 días, para luego ser administrado 20 mg día por los siguientes 3 y 6 meses
- En el día 2 de tratamiento hay notable mejoría de cuadro respiratorio, pero desarrolla mucho dolor e impotencia funcional y se destaca en sus estudios una muy extensa TVP en toda la vena femoral.
- Es evaluado por cirugía vascular para decidir conducta

El paciente se evalúa por Cirugía Vasculuar, en reunión del equipo clínico, se discuten las siguientes propuestas ; ¿Con cuál estaría Ud de acuerdo?

- A. Realizar trombectomía quirúrgica de inmediato
- B. Mantener anticoagulación con Rivaroxaban por 3 a 6 meses, individualizando su riesgo de recurrencia.
- C. Realizar trombolisis EV
- D. Realizar trombolisis guiada por caterer.

Recomendación

En pacientes con TVP proximal extensa, el Panel Latinoamericana de ASH se sugiere **contra la trombólisis además de la anticoagulación** (recomendación condicional, basada en baja certeza en la evidencia sobre los efectos).

Resultados (Calidad de la Evidencia)	Riesgo Relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	
		Riesgo con anticoagulante	Riesgo con anticoagulante + Trombolisis
● Mortalidad Tardia	RR 0.89 (0.46 - 1,69)	Alto 67 por 1000	7 menos por 1000 (7 menos a 36 mas)
● EP	RR 1.33 (0.71 a 2.46)	0 por 1000	0 por 1000
● TVP sintomática . Proximal	RR 0.99 (0.56 a 1.76)	Alto 130 x 1000	1 menos x 1000 (57 Menos a 99 mas)
● Síndrome Post Flebitico	RR 0.71 (0.60 a 0.85)	Alto 563 por 1,000	163 menos x 1000 (225 menos a 84 menos)
● Ulceración de pierna	RR 0.75 (0.39 a 1.42)	Alto 30 por 1,000	8 menos x 1000 (18 menos a 13 más)

Evidencia de baja calidad, por lo que el beneficio / daño es incierto. El panel también consideró :

- La trombólisis sería solo razonable en casos de TVP que amenaza las extremidades, con síntomas muy graves que no mejoran solo con la anticoagulación y/o con posibilidad de síndrome post-flebítico desvasyador
- Considerar Riesgos basales, Preferencia del paciente y acceso a atención experimentada.

Caso 1: Resumen

En pacientes con EP y bajo riesgo de complicaciones se sugiere el tratamiento en el hogar o tratamiento hospitalario, de acuerdo a disponibilidad de recursos.

En caso de TVP o EP de bajo riesgo se planea el uso de DOAC sobre AVK, aunque pacientes en buen control con AVK se pueden mantener, en ambos casos vigilando el riesgo de sangrado

No se recomienda el uso de trombolisis en trombosis venosa profunda proximal extensa, para prevención de síndrome post-flebítico

Caso 2: Trombosis venosa profunda no provocada con alto riesgo de sangrado femenina de 40 años

- **Antecedentes Patológicos:** Enfermedad ulcero péptica gástrica recurrente
- **Medicación:** Esomeprazol 40 mg día
- **Cuadro Clínico:** Luego de levantarse en la mañana nota desarrollo de edema y dolor en miembro inferior izquierdo, con dificultad a la marcha. Dímero D en 1550 ug/L Scan Duplex mostró TVP de vena Ileo femoral izquierda. Se inicio tratamiento con Enoxaparina por 5 días y luego se deja en uso de Warfarina
- Perfil de trombofilias negativo
- **Diagnostico:** Trombosis Venosa Profunda proximal No Provocado

¿Considerando su condición clínica actual que tiempo considera administrar la anticoagulación con warfarina?

- A. Le daría anticoagulación por 2 meses
- B. Usaría anticoagulación por solo 3 a 6 meses
- C. Le daría anticoagulación extendida mas allá de los 3 – 6 meses y evaluaría riesgo de recurrencia trombótica y sangrado
- D. Administraría anticoagulación indefinida

Recomendación

En pacientes con TVP o EP no provocadas, el Panel Latinoamericana de ASH sugiere mantener la anticoagulación indefinida sobre la interrupción de la misma después de un período de 3 a 6 meses (recomendación condicional basada en la certeza moderada en la evidencia sobre los efectos).

Resultados (Calidad de la Evidencia)	Riesgo Relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	
		Riesgo con Duración de antitrombotico definida (12 meses o menos)	Riesgo con Duración de antitrombotico indefinida
● Mortalidad	RR 0.75 (0.49 -1.13)	18 por 1,000	5 menos por 1,000 (9 menos a 2 mas)
● EP	RR 0.29 (0.15 -0.56)	29 por 1,000	21 menos por 1,000 (25 menos a 13 menos)
● TVP sintomática . Proximal	RR 0.20 (0.12 to0.34)	63 per 1,000	50 fewer por 1,000 (56 menos a 42 menos)
● Sangrado Mayor	RR 2.24 (1.49 to 3.35)	5 per 1,000	6 mas por 1,000 (2 mas a 12 mas)

Evidencia de moderada, por lo que el panel también consideró :

- Se debe considerar el riesgo individual de recurrencia de TEV, el riesgo de sangrado, costos, acceso al seguimiento y monitoreo, además valores y preferencias de los pacientes.
- Esta recomendación aplica a pacientes con riesgo promedio de sangrado.
- Riesgo de sangrado puede cambiar en el tiempo, el beneficio vs riesgo de anticoagulación debe reevaluarse periódicamente.

TEV - Riesgo de Recurrencia

**TEV no provocada
(incidencia TEV/años)**

17,5% luego de 2 años

24.6% luego de 5 años

30.3% luego de 8 años

**Riesgo de Recurrencia
luego de parar
anticoagulación**

Efectividad del tratamiento en
Episodio agudo.

Riesgo recurrencia intrínseco
de cada caso en TEV

Estratificación del riesgo de recurrencia de TEV

Alto Riesgo	Moderado Riesgo	Bajo Riesgo
<ul style="list-style-type: none">• TEV en los últimos 3 meses• Deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina• Síndrome antifosfolípido• Múltiples anomalías trombofílicas	<ul style="list-style-type: none">• TEV en los últimos 3-12 meses• Factor heterocigoto V Leiden• Mutación de protrombina 20210• TEV recurrente• Cáncer activo	<ul style="list-style-type: none">• TEV > 12 meses antes• Sin otros factores de riesgo

El equipo médico que trata a la paciente discute la posibilidad de utilizar el Dímero D o los Puntajes clínicos de recurrencia para guiar el uso de la anticoagulación.

¿Usted opina que es válido este abordaje?

SI

NO

Recomendación

En pacientes con TVP o EP no provocadas. El Panel Latinoamericana se sugiere **en contra** del uso del Dímero - D o las puntuaciones pronósticas para guiar la duración de la anticoagulación (*recomendación condicional basada en la baja certeza en las pruebas sobre los efectos*)

Resultados (Calidad de la Evidencia)	Riesgo Relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	
		Riesgo con anticoagulación no guiada	Riesgo con anticoagulación guiada por Dímero D y scores
● Mortalidad	RR 1.06 (0.07 to 18.30)	1 por 1000	1 mas por 1,000 (9 menos a 168 mas)
● EP	RR 0.16 (0.02 a 1.33)	10 por 1000	8 menos por 1,000 (10 menos a 3 mas)
● TVP sintomática . Proximal	HR 2.59 (1.90 a 3.52)	11 por 1000	17 mas por 1000 (9 mas a 26 mas)
● Sangrado Mayor	RR 3.49 (0.14 a 84.76)	10 por 1000	24 mas por 1,000 (8 menos a 813 mas)

Evidencia de baja calidad, beneficio inciertos:

- Se debe orientar hacia la recomendación 8, donde se mantiene anticoagulación indefinida con evaluación de riesgo recurrencia vs sangrado en el tiempo
- Dímero D solo o como parte de un modelo pronóstico puede ser útil en caso de mucha indecisión o la situación clínica resulta muy difícil.

Continuación Caso 2

Continuación Caso 2

La paciente se mantuvo anticoagulación a base de warfarina con INR en rango terapéutico, pero luego del 7mo mes presenta recurrencia trombótica mientras se hallaba en tratamientos.

¿Cuál sería su estrategia de anticoagulación y por cuánto tiempo la administraría?

- A. Aumentaría la dosis de warfarina (INR 3 a 4) con anticoagulación indefinida
- B. Cambiaría a DOAC en anticoagulación indefinida
- C. Cambiaría a DOAC con periodo definido por un año evaluando el riesgo de recurrencia
- D. Se indicaría anticoagulación con HBPM, con re-valoración de causales de trombosis, definiendo cual sería el agente oral más apropiado para uso indefinido.

Recomendación

En pacientes con TVP o EP durante el tratamiento con VKA, el Panel Latinoamericana de ASH sugiere el uso de LMWH sobre DOAC (recomendación condicional, basada en una certeza muy baja en la evidencia sobre los efectos).

Evidencia de investigación

- No hay estudios de comparación directa entre DOAC y HBPM en esta indicación
- Evidencia indirecta: DOAC vs HBPM se han comparado solo en el estudios de profilaxis de TEV en reemplazo de cadera y rodilla, donde DOAC reduce riesgo de TVP y no aumenta sangrado.
- Pero en profilaxis de pacientes médicos hospitalizados, el uso de DOAC aumenta el sangrado en comparación a HBPM

Evidencia de baja calidad, por lo que el panel también consideró :

- Se valúa la amplia experiencia en HBPM para condiciones protrombóticas.
- Si se demuestra AVK en rango subóptimo. Se debe garantizar un mejor ajuste de dosis .
- Se debe explorar las causas subyacente de la recurrencia bajo AVK
- Los estudios farmacogenéticos no se hallan en forma general.
- Selección final se basa en causa subyacente, los valores y preferencias del paciente, costo y la viabilidad de cada alternativa.

Recomendación

En pacientes con TVP o EP recurrentes no provocados, el Panel Latinoamericana de ASH recomienda mantener la anticoagulación indefinida sobre la interrupción de la misma después de un período de 3 a 6 meses (recomendación fuerte, basada en la certeza moderada en la evidencia sobre los efectos).

Resultados (Calidad de la Evidencia)	Riesgo Relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	
		Riesgo con anticoagulación de duración definida (12 meses o menos)	Riesgo con anticoagulación de duración indefinida
● Mortalidad	RR 0.75 (0.49 to 1.13)	16 por 1000	4 menos por 1,000 (8 menos to 2 mas)
● EP	RR 0.29 (0.15 to 0.56)	29 por 1000	21 menos por 1,000 (25 menos a 13 menos)
● TVP sintomática . Proximal	RR 0.20 (0.12 a 0.34)	63 por 1000	50 menos por 1000 (56 menos a 42 menos)
● Sangrado Mayor	RR 2.17 (1.40 to 3.35)	5 por 1000	6 mas por 1,000 (2 mas to 12 mas)

Evidencia fuerte de buena calidad, con moderada certeza, el beneficio es mas claro.:

- Esta recomendación asume un riesgo promedio de sangrado, no puede aplicarse en casos con alta probabilidad de hemorragia.
- El riesgo de sangrado puede cambiar con el tiempo, por lo que el equilibrio entre las consecuencias deseables e indeseables de la anticoagulación indefinida debe reevaluarse periódicamente.

Riesgo de recurrencia después de suspender la anticoagulación

Datos de estudios observacionales

Evento provocado por un factor de riesgo transitorio

- TEV recurrente = 4,2 por 100 pacientes-año
- EP recurrente = 1,9 por 100 pacientes-año
- TVP recurrente = 2,3 por 100 pacientes-año

Evento no provocado

- TEV recurrente = 7,4 por 100 pacientes-año
- EP recurrente = 3,3 por 100 pacientes-año
- TVP recurrente = 4,1 por 100 pacientes-año

Evento provocado por un factor de riesgo crónico (excluido el cáncer)

- TEV recurrente = 9,7 por 100 pacientes-año
- EP recurrente = 4,4 por 100 pacientes-año
- TVP recurrente = 5,3 por 100 pacientes-año

Evento no provocado recurrente

- TEV recurrente = 12 por 100 pacientes-año
- EP recurrente = 5,4 por 100 pacientes-año
- TVP recurrente = 6,6 por 100 pacientes-año

* Las tasas de TVP y EP se calcularon asumiendo que el 45% de las TEV recurrentes son EP.

1. Heit, John A., Spencer, Frederick A., White, Richard H.. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*; 01/16 2016.

2. Nordstrom, M., Lindblad, B., Bergqvist, D., Kjellstrom, T.. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*; Aug 1992.

3. Oger, E.. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*; May 2000.

Resumen Caso 2

En pacientes con TVP o EP no provocada o recurrentes no provocadas, se sugiere mantener la anticoagulación indefinida sobre la interrupción de la misma después de un período de 3 a 6 meses

En casos con TVP o EP no provocadas. se sugiere en contra del uso del Dímero - D o las puntuaciones pronósticas para guiar la duración de la anticoagulación, salvo en algunas situaciones de mucha complejidad

En pacientes con TVP o EP durante el tratamiento con VKA, se plantea el uso de LMWH sobre DOAC inicialmente, mientras se replantea anticoagulación mas eficiente

Caso 3. Complicaciones por anticoagulación,

Antecedentes personales: Hipertensa, Falla Renal crónica (sin diálisis). Hace 3 meses que no acude a su control médico.

Cuadro Clínico: Paciente femenina de 58 años medicada con Warfarina desde hace 1 mes debido a prevención para TEP recurrente no provocado. Acude al Hospital refiriendo intenso dolor de cabeza, mareos, vómitos y dificultad para deambular, en las 6 horas previas. Se practica TAC de cráneo que evidencia Hemorragia subaracnoidea Fisher 3 y el INR estaba en 10.

Diagnóstico: Hemorragia subaracnoidea, intoxicación por Warfarina, TEP Recurrente



La paciente se encuentra en emergencia vital, con Accidente vascular cerebral Hemorrágico (AVCH) y sobredosis de warfarina. ¿Cuál sería el manejo inicial que recomendaría para tratar esta complicación?

- A. Descontinuar la warfarina
- B. Administrar plasma fresco congelado
- C. Administrar Vitamina K 5 mg EV
- D. Uso de concentrados de complejo protrombinicos
- E. B y D son correctas



Recomendación

En pacientes con sangrado potencialmente mortal relacionado con AVK durante el tratamiento de la TEV, el Panel Latinoamericana de ASH **sugiere el uso de PCC de 4 factores o PFC en adición a la suspensión de AVK, de acuerdo con la disponibilidad local y las circunstancias clínicas** (*recomendación condicional, basada en muy baja certeza en la evidencia sobre los efectos*).

Resultados (Calidad de la Evidencia)	Riesgo Relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	
		Riesgo con Plasma fresco congelado	Riesgo con CCP
● Mortalidad	RR 0.92 (0.37 a 2.28)	124 por 1000	10 menos por 1000 (78 menos to 159 mas)
● TVP (todas)	RR 1.60 (0.70 a 3.62)	68 por 1000	41 mas por 1000 (20 menos a 179 mas)
● Sangrado Mayor	RR 1.34 (0.78 a 2.29)	91 por 1000	31 mas por 1000 (20 menos a 117 mas)

Evidencia de baja calidad, por lo que el panel también consideró, (baja certeza en la evidencia sobre los efectos). :

- No existe una evidencia sustancial en la seguridad y eficacia en los resultados entre la administración de CCP y PFC.
- Considerar el uso de CCP en casos con falla cardíaca y sobre carga de volumen, además en zonas con alto riesgo de transmisión de patógenos.
- Se debe favorecer la opción más rápida de acuerdo con la disponibilidad local y costos en América Latina.

Continuación del caso 3

La paciente fue intervenida quirúrgicamente con éxito, considerando el sangrado con riesgo de vida que tuvo y la recurrencia de la trombosis no provocada.

¿Cuál sería su estrategia de tratamiento?

- A. Discontinúa el tratamiento anticoagulante debido al riesgo de nuevo sangrado
- B. Reiniciaría anticoagulación oral una vez recuperada clínicamente entre 15 a 90 días
- C. Le indicaría HBPM en una semana
- D. Le indicaría AAS

Recomendación

En los pacientes que reciben tratamiento para TEV que sobreviven a un episodio de sangrado mayor relacionado con la terapia anticoagulación, el Panel Latinoamericana de ASH sugiere **la reanudación de la terapia de anticoagulación oral sobre la interrupción** (*recomendación condicional basada en una certeza muy baja en la evidencia sobre los efectos*).

Reanudación vs interrupción del tratamiento anticoagulante para la TEV después de una hemorragia mayor:

Resultados (Calidad de la Evidencia)	Efecto Relativo (95% CI)	Efectos absolutos Anticipados (95% CI)	
		Riesgo con Descontinuación	Diferencia de Riesgo con reinicio de anticoagulación
● Mortality	RR 0.59 (0.45 a 0.77)	845 de 2,455 (34.4%)	141 menos muerte por 1000 (79 menos a 189 mas)
● EP	RR 0.26 (0.08 a 0.82)	12 de 425 (2.8%)	21 menos EP por 1000 (5 menos a 26 menos)
● TVP proximal Sintomatica	RR 0.66 (0.25 a 1.75)	11 de 464 (2.4%)	8 menos TVP por 1,000 (18 menos a 18 mas)
● Sangrado Mayor	RR 1.54 (1.18 a 2.02)	230 de 3,304 (7.0%)	38 mas sangrados por 1000 (13 mas a 71 mas)

Aumento del riesgo de hemorragia recurrente compensado por una mejora en la mortalidad por todas las causas

Se aplica a pacientes que requieren anticoagulación a largo plazo o indefinida.

Comentarios

- La decisión de reiniciar la anticoagulación puede variar con el riesgo de TEP recurrente y con el riesgo y la severidad del sangrado.
- Un enfoque de toma de decisiones compartida que explore los valores que los pacientes asignan a la prevención del TEP o el sangrado puede ser una forma de implementar la recomendación.
- El tiempo para reiniciar la anticoagulación permanece desconocida y es variable dependiendo de las particularidades de cada paciente. Es razonable una espera de por lo menos 2 semanas, pero no más de 90 días después del sangrado. Sin embargo, debería considerarse reiniciar la anticoagulación lo más temprano posible si la causa del sangrado fue identificada y corregida.

Continuación del Caso 3

- La paciente y sus familiares, considerando el riesgo hemorrágico, discuten la posibilidad de usar una droga antitrombótica con menor riesgo hemorrágica, no es candidata a uso de DOAC debido a su falla renal,
- Se debate la posibilidad de aspirina 100 mg al día.

¿Esta de acuerdo con este abordaje?

SI

NO

Recomendación

¿Se debe usar aspirina versus dosis estándar de anticoagulación en pacientes en los que una duración indefinida se prefiere , después de completar un curso de anticoagulación inicial de duración definida (12 meses o menos).
(Recomendación condicional, basada en una certeza moderada en la evidencia).

Resultados (Calidad de la Evidencia)	Riesgo Relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)	
		Riesgo con anticoagulación estándar	Riesgo con aspirina
● Mortalidad	RR 0.86 (0.31 a 2.35)	7 por 1000	1 menos por 1000 (5 menos a 10 mas)
● EP	RR 3.10 (1.24 a 7.73)	5 por 1000	11 mas por 1,000 (1 mas a 36 mas)
● TVP sintomática . ● Proximal	RR 3.15 (1.50 a 6.63)	8 por 1000	17 mas por 1000 (4 mas a 46 mas)
● Sangrado Mayor	RR 0.49 (0.12 a 1.95)	5 por 1000	3 menos por 1,000 (5 menos a 5 mas)

Evidencia con moderada certeza , el beneficio es mas claro.:

- Comparado con anticoagulación a largo plazo, el tratamiento con aspirina podría aumentar el riesgo de TEV con todas sus consecuencias negativas (costos de hospitalización, vs riesgos de enfermedad, etc.),
- El panel asumió que la rentabilidad probablemente favorece la anticoagulación a largo plazo.

Resumen Caso 3

En pacientes con sangrado potencialmente mortal relacionado con AVK durante el tratamiento de la TEV, se considera el uso de CCP de 4 factores o PFC en adición a la suspensión de AVK, de acuerdo con la disponibilidad local

En las personas con TEV que requieren anticoagulación indefinida, considere la posibilidad de reanudar la anticoagulación dentro de los 15 a 90 días posteriores a un episodio hemorrágico mayor.

En el uso de antitrombóticos a largo plazo, la aspirina no reemplaza los anticoagulantes

Otras Recomendaciones de las Guías, no abordadas en esta discusión.

- Trombolisis en EP sub-masivo basado con ecografía o biomarcadores compatibles con la disfunción ventricular derecha.
- Uso de medias de compresión elástica en pacientes con TVP y un alto riesgo de síndrome post-trombótico.
- Uso de dosis de DOAC en dosis estándar vs dosis mas bajas en anticoagulación largo plazo
- Uso de Aspirina en prevención primaria cardiovascular asociada a anticoagulación crónica
- Definición de anticoagulación en eventos provocados recurrentes y con factores crónicos persistentes

Estas primeras 4 recomendaciones con certeza baja o muy baja de la evidencia

Resumen

de Vuelta a Objetivos

1. Definir del nivel de atención y tipo de anticoagulación inicial de pacientes con TEV
 - Casos de TVP y EP de bajo riesgo se pueden manejar en forma ambulatorial, En la anticoagulación inicial se pueden emplear ACOD, La trombolisis no esta indicada en TVP extensa
2. Establecer el Período de anticoagulación en evento de TEV, provocados y no provocados con o sin recurrencia, con nuevos de TEV bajo anticoagulación
 - En TEV no provocada y recurrente se debe orientar a Anticoagulación indefinida
3. Determinar el Rol de los puntajes de recurrencia y Dímero D en eventos no provocados.
 - No es apropiado el uso del Dímero D y Sistema de puntajes para guías la anticoagulación en forma rutinaria
4. Manejo de las complicaciones por anticoagulación
 - En reversión de anticoagulación por Warfarina se puede emplear tanto CCP como PFC, luego del evento hemorrágico severo es apropiado reiniciar anticoagulación entre 15 y 90 días



Agradecimientos

- Miembros del equipo del Panel Latinoamericano de Directrices de TEV de ASH
- Miembros del equipo de ASH
- Centro GRADE de la Universidad McMaster
- Autores de ASH VTE Slide kit:
 - Mario Luis Tejerina Valle, MD, Caja Petrolera de Salud - Bolivia
 - Juan Carlos Serrano Casas, MD, Universidad Central de Venezuela

Mas información sobre las Guías de ASH para TEV: www.hematology.org/VTE