

Dirección, Fuentes científicas .....3

## Informes destacados

### Reseñas

- 1 - Abordaje Actual de la Embolia Pulmonar Aguda**  
*Martínez Licha CR, McCurdy CM, Masso Maldonado S, Lee LS*  
*Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2020;26(2):65-71 ..... 4
- 2 - Prevención del Tromboembolismo Venoso en Pacientes con Cáncer con Anticoagulantes Orales Directos: Revisión Sistemática y Metanálisis**  
*Chen H, Tao R, Zhao H y colaboradores*  
*Medicine* 2020;99(5):1-8..... 6

### Originales

- 3 - Consenso sobre la Estrategia con Respecto al Tromboembolismo Venoso en Pacientes con COVID-19**  
*Zhai Z, Li C, Wang C y colaboradores*  
*Thrombosis and Haemostasis* 2020 Jun;120(6):937-948 ..... 8
- 4 - Nuevas Estrategias Antitrombóticas para el Tratamiento del Tromboembolismo Venoso**  
*Weitz J, Chan N*  
*Blood* 2020 Jan;135(5):351-359 ..... 9
- 5 - Distintos Escenarios de los Nuevos Anticoagulantes**  
*Giustozzi M, Franco L, Vedovati MC y colaboradores*  
*Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2019 Oct;48(3):439-453..... 11
- Contacto directo ..... 13
- Autoevaluaciones de la lectura, Respuestas correctas ..... 14



Estimado Dr. (a)  
MENARINI MÉXICO, pone a su  
disposición



**Lixiana**<sup>®</sup>  
edoxaban



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



Reg. No. 017M2020 SSA IV

 **MENARINI**  
MÉXICO



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro  
Presidente

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)  
Rosa María Hermitte  
Directora

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,  
Sebastián A. Alvano, Pablo  
Bazerque, Daniela Bordalejo,  
Oscar Bruno, Carlos Camilo  
Castrillón, Juan C. Chachques,  
Luis A. Colomato (h), Sixto R.  
Costamagna, Carlos Crespo, Carlos  
Damin, Jorge Daruich, Eduardo  
de la Puente, Raúl A. De Los  
Santos, Blanca Díez, Ricardo Drut,  
Roberto Elizalde, Miguel Falasco  
(h), Germán Falke, Fernando R.  
Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan  
Gagliardi, María E. Gómez del Río,  
Alcides Greca, Vicente Gutiérrez  
Maxwell, Alfredo Hirschon Prado,  
Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaía,  
Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio  
Lorusso, Javier Lottersberger,  
Olindo Martino†, Jorge Máspero,  
Marcelo Melero, José M. Méndez  
Ribas, José Milei, Oscar Morelli,  
Amelia Musacchio de Zan, Angel  
Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz  
Oliveri, Tomás Orduna, Domingo  
Palmero, Rodolfo S. Pasqualini,  
Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,  
Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro,  
Guillermo Roccatagliata, Gonzalo  
Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D.  
Salomón, Ariel Sánchez, Graciela  
Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A.  
Terragno, Roberto Tozzini,  
Marcelo Trivi, José Vázquez,  
Juan C. Vergottini, Eduardo Vega,  
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,  
Ezio Zuffardi.

### Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Representante comercial,  
Investigación+Documentación S.A.:  
Arias 2624 (C1429DXT)  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4702 1011  
www.siic.salud.com

### México, representante comercial:

#### Grupo Percano de Editoras

#### Asociadas

S.A de CV, Ciudad de México  
grupo@percano.mx

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual  
en trámite. Hecho el depósito que establece  
la ley N° 11723. Los textos que en esta  
publicación se editan expresan la opinión  
de sus firmantes o de los autores que  
redactaron los artículos originales. El editor  
y el patrocinador no son responsables por  
la exactitud, precisión y vigencia científica  
de la información, opiniones y conclusiones  
expresadas en su contenido. Trabajos  
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas  
Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por la  
Sociedad Iberoamericana de Información  
Científica. Prohibida la reproducción total  
o parcial por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad  
Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Información adicional en  
www.siic.salud.com

Colección

# Temas Maestros

Serie

# Tromboembolismo y Anticoagulación

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Volumen 1, Número 2,  
Septiembre 2020

## Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Comité de Redacción Científica

|                        |                         |                       |                               |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Ignacio Agudelo        | Diego Costa             | Néstor López          | Gabriela Rocas                |
| Ana Clara Bernal       | Carina Elizalde         | Daniel Martínez Rubio | Daniela Roisman               |
| Agustín Álvarez Dengra | Iván Fernández Bessone  | Marcela Moris         | María del Pilar Villa Clavijo |
| Ricardo Cárdenas       | Julieta Finkelstein     | Alejo Pérez de la Hoz | Ezequiel Zaidel               |
| Ignacio Ciccarelli     | Matías Kunst Michemberg | Graciela Rey          | César Zoni                    |

### Selección y Supervisión Científica

|                   |                         |                         |                               |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Daniela Bordalejo | Oscar Levalle           | Domingo Palmero         | Graciela Scagliotti           |
| Raúl Costamagna   | Néstor López            | Daniel L. Piskorz       | Edgardo Schapachnik           |
| Roberto Elizalde  | José Luis Mansur        | Graciela Rey            | Marcelo Trivi                 |
| Pedro Forcada     | Nicolás Masquelet       | Guillermo Roccatagliata | José Vázquez                  |
| Nery Fures        | Amelia Musacchio de Zan | Graciela B. Salis       | María del Pilar Villa Clavijo |
| Juan Gagliardi    | Tomás Orduna            | Ariel Sánchez           | Andrés Zubrzycki              |

## Colección Temas Maestros, serie Tromboembolismo y Anticoagulación

### Fuentes científicas consultadas

ACC Current Journal Review  
Acta Cardiológica Sinica  
American Heart Association (AHA)  
American Heart Journal  
American Journal of Cardiology  
American Journal of Cardiovascular Drugs  
American Journal of Hypertension  
American Journal of Medicine  
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine  
American Journal of the Medical Sciences  
American Society of Nuclear Cardiology Annals of Internal  
Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Annals of Surgery  
Annals of Thoracic Surgery  
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Archivos de Cardiología de México  
Arquivos Brasileiros de Cardiologia  
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia  
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology  
Atherosclerosis  
BMC Cardiovascular Disorders  
British Heart Journal  
British Journal of Clinical Pharmacology  
British Journal of Hospital Medicine  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Cardiology  
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology  
Canadian Medical Association  
Journal  
Cardiology in Review  
Cardiovascular Drug Reviews  
Chest  
Circulation  
Circulation Research  
Clinical Cardiology  
Clinical Drug Investigation  
Coronary Artery Disease  
Critical Care Medicine  
Current Journal Review  
Current Opinion in Cardiology  
Diabetes Research and Clinical Practice  
Drugs  
European Heart Journal  
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery  
European Journal of Heart Failure  
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery  
Gaceta Médica de México  
Heart  
Heart and Lung  
Hypertension  
Hypertension Research  
Indian Heart Journal  
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery  
International Journal of Cardiology  
International Journal of Clinical Practice  
Italian Heart Journal  
Japanese Heart Journal  
Journal Vascular Brasileiro  
Journal of Cardiac Surgery  
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance  
Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics  
Journal of Clinical Hypertension  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Endovascular Therapy  
Journal of Human Hypertension  
Journal of Hypertension  
Journal of Internal Medicine  
Journal of Invasive Cardiology  
Journal of Nuclear Cardiology  
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery  
Journal of Vascular Surgery  
Journal of the American College of Cardiology (JACC)  
JAMA  
Journal of the American Society of Echocardiography  
Journal of the Hong Kong College of Cardiology  
Journal of the Royal Society of Medicine Lipids  
Mayo Clinical Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Polish Heart Journal  
Postgraduate Medical Journal  
Progress in Cardiovascular Diseases  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Argentina de Cardiología (SAC)  
Revista Chilena de Cardiología  
Revista de la Fed. Arg. de Cardiología (FAC)  
Revista Española de Cardiología  
Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguridad Social  
Revista Mexicana de Angiología  
Revista Mexicana de Cardiología  
Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica  
Salud(i)Ciencia  
Stroke  
The Lancet  
Thorax  
Thrombosis Journal  
Thrombosis Research  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Trabajos Distinguidos Cirugía  
Trabajos Distinguidos Clínica Médica  
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo  
Trabajos Distinguidos Pediatría

Reseñas y originales de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos de forma amplia en aproximadamente dos páginas de extensión.

Los textos se redactan en español sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas

### 1 - Abordaje Actual de la Embolia Pulmonar Aguda

Martínez Licha CR, McCurdy CM, Masso Maldonado S, Lee LS

Division of Cardiothoracic Surgery, Indiana University Health Methodist Hospital, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, EE.UU.

[Current Management of Acute Pulmonary Embolism]

**Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery**  
2020;26(2):65-71

*Las posibilidades de tratamiento para el embolismo pulmonar agudo incluyen anticoagulación sistémica, trombólisis sistémica o guiada por catéter y embolectomía quirúrgica. Los enfoques no quirúrgicos constituyen la terapia de primera línea para la mayoría de los casos, si bien en subgrupos seleccionados se prefiere la intervención quirúrgica, cuyos resultados mejoraron sustancialmente en las últimas décadas.*

La embolia pulmonar aguda (EPA) es una causa importante de mortalidad, representa la tercera causa más frecuente de muerte cardiovascular en pacientes internados en el mundo occidental, luego del infarto agudo de miocardio y del evento vascular cerebral (EVC). La mayoría de las muertes ocurren dentro de las primeras horas o días, y más del 70% dentro de la primera hora. El factor de riesgo más común es el antecedente de trombosis venosa profunda (TVP). Sin embargo, los pacientes con malignidad subyacente, aquellos con una cirugía reciente y los que tienen antecedentes de hipercoagulabilidad también presentan mayor riesgo de EPA que la población general. Otros factores de riesgo incluyen antecedentes de inmovilización prolongada, edad avanzada, obesidad, tabaquismo, EVC, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, sepsis, intestino irritable, embarazo, tratamiento de reemplazo hormonal y uso de anticonceptivos orales.

Si bien existen varios sistemas de clasificación, la EPA se define como masiva o submasiva. Los criterios que definen a la forma masiva son la hipotensión o shock con insuficiencia cardíaca derecha o colapso cardiovascular, trombo que ocluye más del 50% del área transversal de la arteria pulmonar (AP) o dos o más arterias lobares, o dependencia de inotrópicos. La forma masiva representa aproximadamente del 4.5% al 10% de todos los casos de EPA y conlleva una

morbilidad y mortalidad sustanciales, que exceden el 50%. La EPA submasiva se caracteriza por hallazgos clínicos menos graves. Estos pacientes, a menudo, están hemodinámicamente estables, si bien muestran signos de sobrecarga, disfunción o lesión del corazón derecho.

Las estrategias de tratamiento disponibles incluyen anticoagulación sistémica, fibrinólisis con catéter, fibrinólisis sistémica y embolectomía pulmonar quirúrgica (EPQ). Esta revisión proporciona una descripción general del tratamiento actual, con mayor enfoque en la opción quirúrgica.

#### Posibilidades terapéuticas

El tratamiento consta de tres componentes principales: soporte cardiopulmonar, anticoagulación y reperfusión de la AP. El soporte cardiopulmonar debe iniciarse con oxígeno suplementario y agentes inotrópicos. Si no mejora la función del ventrículo derecho (VD) se debe considerar el inicio de medidas coadyuvantes más intensivas, como la cirugía o la oxigenación por membrana extracorpórea. La anticoagulación, generalmente con heparina, debe iniciarse tan pronto como se sospeche EPA. La reperfusión de la AP debe realizarse de forma rápida.

Más del 70% de los pacientes con EPA masiva recibe tratamientos avanzados para la reperfusión de la AP, que incluyen trombólisis sistémica, trombólisis dirigida por catéter (TDC) y EPQ. La más utilizada es la trombólisis sistémica, con reducción de las tasas de mortalidad al 2.4%, sin embargo, conlleva riesgo de hemorragia, exposición sistémica innecesaria al trombolítico y latencia del efecto terapéutico (generalmente horas); implica un riesgo del 20% de hemorragia mayor y un riesgo del 2% al 5% de EVC hemorrágico. Estas limitaciones, junto con los avances tecnológicos, llevaron al desarrollo de la TDC; sus indicaciones en la modalidad masiva incluyen contraindicaciones para o falla de la trombólisis sistémica, o shock cardiogénico que probablemente cause la muerte antes de que la trombólisis sistémica surta efecto.

Se definió como éxito clínico de la TDC a la estabilización hemodinámica, la mejora de la hipertensión pulmonar y de la sobrecarga del corazón derecho y la supervivencia al alta. En la EPA masiva se informó una tasa de éxito del 85.7%, sin complicaciones hemorrágicas importantes. En el estudio SEATTLE II, en enfermos con EPA masiva o submasiva se observó disminución del 25% en el diámetro VD/ventrículo izquierdo (VI), del 30% en la obstrucción de la AP y del 30% en la presión sistólica



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican,  
conflictos de interés, etc.

de la AP. Ningún paciente presentó hemorragia intracraneal o fatal, pero hubo una incidencia del 10% de eventos hemorrágicos mayores dentro de los 30 días posteriores al procedimiento.

### Embolectomía pulmonar quirúrgica

El primero en informar de EPQ fue Friedrich Trendelenburg, en 1908. A lo largo del siglo, a medida que la técnica mejoró, también lo hizo la evolución de los pacientes. Podría decirse que el avance más importante fue la utilización del *bypass* cardiopulmonar.

### Indicaciones

Según las guías de la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology*, las indicaciones incluyen inestabilidad hemodinámica, trombólisis fallida, contraindicaciones para la trombólisis, foramen oval permeable, trombo en tránsito en las cámaras derechas y pacientes que se prevé que mueran antes del efecto beneficioso de los trombolíticos. Otras indicaciones incluyen a los pacientes en el período posoperatorio inmediato o hemorragia intracraneal reciente. En embarazadas y en el posparto, la utilización de trombólisis presenta riesgo de hemorragia uterina y, por lo tanto, la cirugía puede estar indicada. La colocación de un filtro en la vena cava inferior se considera un estándar de atención después de la EPQ.

### Resultados

El *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* fue el primer estudio multinacional que informó la evolución de la EPA e identificó los factores asociados con el riesgo de fallecimiento; informó una tasa de mortalidad general a los 3 meses del 17.4%. En otra investigación en pacientes sometidos a EPQ se informó una mortalidad del 27.2%, si bien este estudio no estratificó según el tipo de EPA.

El *Surgical Pulmonary Embolectomy as Routine (SPEAR)* informó una mortalidad posoperatoria intrahospitalaria del 11.7% en los pacientes, de los cuales el 23.7% tuvo EPA masiva y el 9.1%, submasiva. El 8.4% de los pacientes requirió reintervención por hemorragia, sin diferencia significativa entre las formas masiva y submasiva. Se concluyó que la EPQ es un procedimiento seguro en centros de gran volumen.

En un estudio realizado en Norteamérica sobre EPQ, los participantes fueron estratificados según la presentación sin *shock* cardiogénico, *shock* cardiogénico sin paro cardíaco y *shock* cardiogénico con paro. El grupo con paro cardíaco tuvo la mortalidad más alta (44.4%), seguido por el grupo en *shock* sin paro (23.7%) y el grupo sin *shock* (7.9%). En un metanálisis reciente se informó una mortalidad hospitalaria del 26.3% para la EPQ.

Numerosas investigaciones demostraron mejoras en los resultados quirúrgicos a lo largo del tiempo con una reducción significativa de la mortalidad del 30% al 70%, desde la década de 1960 hasta

la década de 2000. Es probable que la mortalidad relativamente más alta de la EPQ sea atribuible al hecho que los pacientes quirúrgicos son, por definición, de mayor riesgo. Varios investigadores no encontraron ninguna ventaja de supervivencia de la terapia trombolítica sobre la EPQ. Se producen complicaciones hemorrágicas significativas en casi el 25% de los pacientes con trombólisis, en comparación con el 15% de la EPQ. Si bien la EPA recurrente es una complicación de todas las modalidades de tratamiento, tiende a ser más frecuente después de la trombólisis (21% frente al 7.7%).

### Estrategia posoperatoria

El enfoque posoperatorio constituye un desafío debido a la naturaleza crítica de estos pacientes. El sangrado, la hipoxemia, la disfunción del VD y el *shock* cardiogénico deben tratarse de manera intensiva. Los inotrópicos y el soporte ventilatorio mecánico se utilizan de forma rutinaria.

La anticoagulación posoperatoria es un componente necesario del tratamiento posoperatorio, con una anticoagulación posoperatoria adecuada, el riesgo de EP recurrente es inferior al 5%. En la actualidad se recomiendan los anticoagulantes orales directos como tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes, ya que poseen muchas ventajas potenciales sobre la warfarina.

### Pronóstico

Si bien la morbilidad y la mortalidad asociadas con la EPA son mayores a corto plazo, en muchos pacientes estos riesgos se extienden más allá del período agudo. Se estima una mortalidad general a los 90 días del 15%. El *Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)* y su versión simplificada (sPESI) son herramientas sencillas y validadas externamente que pueden utilizarse para predecir la mortalidad a 30 días. El PESI enfatiza el antecedente de malignidad subyacente y de enfermedad cardiopulmonar, que son las causas más comunes de muerte a largo plazo en pacientes con EPA. Los pacientes que presentan EPA en el contexto de una neoplasia subyacente, tienen peor pronóstico.

Otro factor predictivo del pronóstico es la presión arterial pulmonar al momento del diagnóstico. La presión media igual o mayor de 30 mm Hg se asocia con mayor riesgo de hipertensión pulmonar, mayor o igual a 40 mm Hg se asocia con una tasa de mortalidad del 70%, y mayor de 50 mm Hg tiene una tasa de mortalidad del 90%.

### Conclusión

Las modalidades de tratamiento disponibles para la EPA incluyen anticoagulación sistémica en pacientes sin signos de disfunción derecha hasta la trombólisis sistémica, la fibrinólisis dirigida por catéter y la embolectomía quirúrgica en pacientes con EP submasiva y masiva. Los enfoques no quirúrgicos constituyen la terapia de primera línea para la mayoría de los casos, si bien en subgrupos seleccionados se

prefiere a la intervención quirúrgica. Los resultados quirúrgicos mejoraron sustancialmente en las últimas décadas y la cirugía constituye una opción de tratamiento segura y apropiada, que puede reducir la mortalidad y la morbilidad asociadas con la EPA.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164440](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164440)

## 2 - Prevención del Tromboembolismo Venoso en Pacientes con Cáncer con Anticoagulantes Orales Directos: Revisión Sistemática y Metanálisis

Chen H, Tao R, Zhao H y colaboradores

Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, China

[Prevention of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer with Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis]

Medicine 2020;99(5):1-8

*La eficacia de los anticoagulantes orales directos fue comparable a la de la heparina de bajo peso molecular en pacientes con cáncer sin tromboembolismo venoso, con una tasa de aparición de hemorragias mayores ligeramente superior. Estos nuevos anticoagulantes constituyen una estrategia alternativa para la prevención de tromboembolismo venoso en este tipo de pacientes, si bien se requieren estudios futuros para evaluar el perfil de eficacia y seguridad.*

El cáncer y sus tratamientos son factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), incluida la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. En comparación con la población general, el riesgo de TEV aumenta 7 veces y es probable que aumente aún más en pacientes con una etapa avanzada de malignidad.

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) fue el tratamiento principal para el TEV en pacientes con cáncer durante muchos años. Se informó una reducción del riesgo de recurrencia en sujetos tratados con dalteparina, sin aumento del riesgo de hemorragia, en comparación con los anticoagulantes orales. Algunas guías recomendaron las HBPM como el tratamiento de elección para el TEV en pacientes con tumores malignos.

En los últimos años, se recomiendan a los anticoagulantes orales directos (ACOD), como el inhibidor del factor IIa dabigatrán y los inhibidores del factor Xa (apixabán, rivaroxabán y edoxabán), en pacientes con TEV sin cáncer. También resultan atractivos en enfermos con cáncer, debido a que se utilizan a dosis fija, sin necesidad de control mediante la razón internacional normalizada.

Sin embargo, es limitada la información sobre el perfil de eficacia y seguridad de los ACOD en la

prevención del TEV en pacientes con cáncer, por lo cual, los autores realizaron este metanálisis, con el objetivo de comparar los ACOD frente a las HBPM en la prevención del TEV.

### Métodos

Este metanálisis fue realizado de acuerdo con la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Se efectuaron búsquedas sistemáticas en bases de datos que incluían Medline/PubMed y CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*) hasta marzo de 2019, en busca de artículos relevantes. Se eliminó de la búsqueda al dabigatrán debido a que su mecanismo es diferente al de otros ACOD, y los resultados de la búsqueda se limitaron a ensayos clínicos.

Los estudios incluidos debían reunir siguientes requisitos: ensayos controlados aleatorizados (ECA), pacientes con cáncer sin TEV al ingreso, comparación de HBPM o ACOD con placebo, o ninguna intervención, y evolución, como TEV (trombosis venosa profunda o embolia pulmonar) y hemorragia.

### Resultados

En este metanálisis se incluyeron 6 ECA con un total de 7185 pacientes. Dos ensayos evaluaron la utilización de ACOD en enfermos sin TEV y 4, estudiaron la HBPM.

La utilización de anticoagulantes redujo significativamente la tasa de aparición de TEV (*relative ratio* [RR]: 0.57, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.41 a 0.78, *P*: 43%).

Con respecto a la prevención en la aparición de TEV, los ACOD (RR: 0.55, IC 95%: 0.34 a 0.90, *P*: 31%) tuvieron un efecto similar comparados con la HBPM (RR: 0.59, IC 95%: 0.37 a 0.95, *P*: 59%). En total, 37 de 708 pacientes experimentaron TEV en el grupo de ACOD, frente a 65 de 696 pacientes en el grupo control; 70 de 3063 pacientes presentaron TEV en el grupo de HBPM, frente a 114 de 2685 pacientes en el grupo control.

La utilización de anticoagulantes aumentó ligeramente la aparición de hemorragias (RR: 1.39, IC 95%: 1.13 a 1.70, *P*: 0%). Los ACOD (RR: 1.52, IC 95%: 0.99 a 2.33, *P*: 0%) mostraron una tasa de aparición de hemorragias similar, en comparación con la HBPM (RR: 1.35, IC 95%: 1.07 a 1.70, *P*: 35%). En total, se produjo hemorragia en 50 de 693 pacientes en el grupo de ACOD frente a 32 de 679 individuos en el grupo control, y en 176 de 3049 pacientes en el grupo de HBPM frente a 106 de 2674 enfermos en el grupo control.

Con respecto a la hemorragia grave, la utilización de anticoagulantes aumentó la tasa de aparición (RR: 1.50, IC 95%: 1.02 a 2.21, *P*: 0%).

Para la aparición de hemorragias graves, los ACOD (RR: 1.95, IC 95%: 0.88 a 4.30, *P*: 0%) mostraron una tasa mayor que la HBPM (RR: 1.38, IC 95%: 0.88 a 2.14, *P*: 0%). En total, se produjo una hemorragia mayor en 18 de 693 pacientes en el grupo de ACOD, frente a 9 de 679 pacientes en el grupo control, y en

47 de 3049 sujetos en el grupo de HBPM frente a 33 de 2674 pacientes en el grupo control.

### Discusión

El objetivo del metanálisis fue evaluar los ACOD frente a la HBPM para la profilaxis del TEV en pacientes con cáncer. En los últimos años, los ACOD se convirtieron en una opción de tratamiento novedosa para el TEV, con algunas ventajas sobre el resto de los anticoagulantes, como la falta de necesidad de monitorización de laboratorio de rutina, la vía de administración oral y menos interacciones con fármacos o alimentos. Estudios previos de revisión y metanálisis informaron que los ACOD parecen ser más eficaces y más seguros que la HBPM en el tratamiento del TEV en pacientes con cáncer. Sin embargo, los beneficios en la prevención de los ACOD en individuos sin TEV no están claros y los estudios relevantes son limitados.

En este metanálisis, la profilaxis con anticoagulantes, como los ACOD y la HBPM, produjo una reducción significativa de la incidencia de TEV, con un ligero aumento del sangrado. En comparación con la HBPM, los ACOD tuvieron un efecto de prevención similar, una tasa de aparición de hemorragias similar y una tasa de aparición de hemorragias mayores levemente superior. Es de destacar que el IC del 95% del RR fue amplio con respecto al efecto de los ACOD sobre la aparición de hemorragias graves. En el estudio CASSINI, las tasas de TEV o muerte relacionada con esta alteración (6.0% frente a 8.8%,  $p = 0.10$ ) y de hemorragia mayor (2.0% frente a 1.0%,  $p = 0.27$ ) fueron similares entre rivaroxabán y placebo. En el ensayo AVERT, el apixabán redujo significativamente la aparición de TEV (4.2% frente a 10.2%,  $p < 0.001$ ), pero aumentó significativamente las tasas de hemorragia mayor (3.5% frente a 1.8%,  $p = 0.046$ ), en comparación con placebo. En opinión de los autores, no se puede llegar a una conclusión definitiva sobre si los ACOD aumentan significativamente el riesgo de hemorragia grave, por lo que se necesitan más estudios.

Afirman que es importante considerar la satisfacción y la calidad de vida de los pacientes, en lo que respecta a los anticoagulantes. Aquellos que requieren anticoagulación más prolongada parecen tener un cumplimiento deficiente del tratamiento debido a la inyección subcutánea diaria de HBPM. Algunas investigaciones comunicaron que los pacientes estaban más conformes con los ACOD (rivaroxabán) que con la HBPM.

### Conclusión

Los ACOD tuvieron una eficacia comparable a la HBPM en pacientes con cáncer sin TEV con una tasa de aparición de hemorragias mayores ligeramente superior, si bien el IC del 95% fue amplio. Los ACOD tienden a ser una estrategia alternativa para la prevención de TEV en pacientes con cáncer, ya que tienen superioridades en comparación con los agentes anticoagulantes tradicionales. Se requieren estudios

futuros para evaluar el perfil de eficacia y seguridad de los ACOD para la prevención de TEV en esta población debido a los análisis limitados disponibles.

 + Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/164443](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/164443)

## Originales destacados

### 3 - Consenso sobre la Estrategia con Respecto al Tromboembolismo Venoso en Pacientes con COVID-19

Zhai Z, Li C, Wang C y colaboradores

**Thrombosis and Haemostasis** 2020 Jun;120(6):937-948

Aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) presenta anomalías graves de la coagulación, y casi todos aquellos con infección grave y crítica muestran trastornos importantes. El tromboembolismo venoso (TEV) es frecuente, pero su abordaje constituye un desafío debido a la relación compleja entre el tratamiento antitrombótico y los trastornos de la coagulación.

Con base en la experiencia práctica de primera línea y una revisión exhaustiva de la literatura, un comité de expertos y médicos de China y Europa publicaron un consenso basado en la evidencia sobre profilaxis y tratamiento del TEV asociado con COVID-19. Sin embargo, este documento no puede reemplazar al juicio médico, sino solo reforzar el enfoque en estos pacientes.

Desde el punto de vista clínico, la COVID-19 puede clasificarse como leve, moderada, grave o crítica. La forma leve se caracteriza por síntomas leves, sin signos de neumonía en las imágenes; la moderada, por fiebre y síntomas respiratorios, con signos de neumonía en las imágenes. La forma grave se caracteriza por dificultad respiratoria con frecuencia respiratoria de 30 respiraciones/min, o  $\text{SPO}_2$  93% en reposo, o  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mm Hg. La presentación crítica incluye insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, *shock* u otras fallas orgánicas.

Los factores de riesgo para TEV incluyen deshidratación, permanencia en cama, obesidad u otras comorbilidades, especialmente en adultos mayores. Diversas anomalías de los parámetros de la coagulación pueden ser marcadores de riesgo trombótico, como un aumento brusco del nivel de dímero D o del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), o disminución rápida de los niveles de proteína C o antitrombina.

Los factores de riesgo para hemorragia dependen de las características relacionadas con el paciente (edad > 85 años, hemorragia previa, trastornos de los factores de la coagulación, recuento de plaquetas y trastorno hemorrágico constitutivo), enfermedades subyacentes (sangrado activo, hipertensión no controlada, enfermedades intracraneales, entre otras), fármacos (anticoagulantes, antiagregantes o trombolíticos) y procedimientos invasivos.

Todos los pacientes graves y críticamente enfermos tienen riesgo elevado de TEV, por lo que se recomienda

su prevención. En pacientes con cuadro leve o moderado, se recomienda determinar el riesgo de TEV mediante distintos puntajes, con prevención de TEV en aquellos con riesgo alto y moderado. En enfermos ambulatorios con cuadro leve o moderado en cuarentena, también se recomienda determinar el riesgo de TEV. Se debe realizar una evaluación dinámica y repetida del riesgo de TEV y los riesgos de hemorragia.

En pacientes con bajo riesgo de hemorragia se recomienda la heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea como tratamiento de primera línea. Los pacientes con insuficiencia renal grave pueden recibir heparina no fraccionada (HNF). Si se observa trombocitopenia y se sospecha que se trata de trombocitopenia inducida por heparina (TIH), se recomienda utilizar fármacos anticoagulantes no heparínicos. La prevención farmacológica debe realizarse durante toda la internación o hasta que se eliminen los factores de riesgo. Se requiere tromboprofilaxis en todos los pacientes en unidad de cuidados intensivos (UCI), principalmente con HBPM con cadenas polisacáridas más largas y con menor eliminación renal, como tinzaparina o dalteparina, que pueden utilizarse en casos de depuración de creatinina entre 20 y 30 ml/min.

En pacientes con alto riesgo de hemorragia se deben corregir los factores que pueden provocar hemorragias. El uso de profilaxis farmacológica debe sopesarse cuidadosamente con el riesgo de hemorragia. Se debe realizar prevención mecánica, como compresión neumática intermitente (CNI) y medias de compresión graduada (MCG), durante toda la internación o hasta que se eliminen los factores de riesgo de hemorragia. Al disminuir este riesgo, se debe reanudar la tromboprofilaxis farmacológica. Al alta, si la actividad es limitada y aún existen otros factores de riesgo de TEV, se puede considerar las MCG.

En pacientes con alto riesgo de hemorragia o hemorragia activa que contraindica temporalmente la tromboprofilaxis farmacológica, se recomienda utilizar CNI. Se recomienda prevención farmacológica con HBPM como tratamiento de elección en pacientes con riesgo bajo o moderado de hemorragia y sin contraindicación. En aquellos con insuficiencia renal grave se debe utilizar HNF. En caso de trombocitopenia con sospecha de TIH, se deberían indicar anticoagulantes distintos de la heparina.

Si bien el aislamiento es un medio eficaz para evitar la vía de transmisión, restringe la actividad y aumenta el sedentarismo o el reposo en cama. Se recomienda la ingesta adecuada de agua y la realización de actividades. En aquellos con riesgo alto o medio-alto de TEV y sin contraindicaciones, se recomienda HBPM como tratamiento de elección. La duración de la prevención farmacológica debe ser de, al menos, 7 a 10 días en principio, o hasta que se eliminen los factores de riesgo.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Luego del alta, si todavía persiste el riesgo elevado, se puede continuar con HBPM, en lugar de anticoagulantes orales directos (ACOD).

En embarazadas con mayor riesgo de TEV y contraindicaciones para la trombopprofilaxis farmacológica, se recomienda la prevención mecánica. Luego de una cesárea urgente con mayor riesgo de TEV, se recomienda mantener la trombopprofilaxis farmacológica o la prevención mecánica con medias. La duración de dicha trombopprofilaxis puede prolongarse de 6 a 8 semanas después del embarazo, o hasta que se eliminen los factores de riesgo de TEV.

Los pacientes aislados, especialmente aquellos con fiebre y síntomas gastrointestinales o sin ellos, deben ser rehidratados. En los que presenten enfermedades agudas y que se considere que tienen riesgo alto o moderado de TEV, se debe prescribir prevención farmacológica con HBPM. En los que requieran procedimiento quirúrgico o que presenten condiciones traumáticas y se considere que tienen riesgo alto o moderado de TEV, se debe prescribir HBPM. En aquellos con riesgo alto persistente de TEV al alta, se debe considerar un cuidado profiláctico prolongado de TEV ambulatorio con HBPM, en lugar de los ACOD. Se debe evitar el sedentarismo, la deshidratación y se debe alentar la actividad física regular.

En pacientes con cambios de las condiciones clínicas es necesario documentar la aparición de trombosis venosa profunda (TVP). En caso de sospecha de embolia pulmonar (EP), se debe realizar una angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC).

Además de su valor pronóstico, el dímero D y los productos de degradación de la fibrina pueden ser marcadores terapéuticos importantes. Se puede seguir su evolución para determinar no solo la gravedad y la progresión de la enfermedad, sino también para determinar el riesgo de evolución a TEV. En caso de infección controlada y estable, el aumento rápido de dímero D justifica la realización de una ecografía Doppler venosa de miembros inferiores.

En caso de sospecha de TVP, el diagnóstico debe basarse en el examen físico y confirmarse de manera objetiva mediante imágenes. Debido a que la ecografía Doppler de miembros inferiores no siempre es fácil de realizar debido a la posición del paciente en la UCI, en caso de sospecha se debe iniciar la anticoagulación terapéutica. La HBPM es el fármaco de elección. En caso de insuficiencia renal grave, es preferible la HNF.

En caso de sospecha de EP, el diagnóstico debe basarse en el examen clínico y confirmarse mediante imágenes. Si hay evidencia de TVP o de trombo del ventrículo derecho, el paciente debe ser tratado como EP aguda. Si no hay evidencia de TVP, se recomienda la APTC.

El tratamiento de primera línea se basa en la anticoagulación parenteral con HBPM. En caso de insuficiencia renal grave, se propone la HNF. Si la condición empeora repentinamente y hay signos de EP masiva o de alto riesgo, se debe iniciar tratamiento

trombolítico. En casos graves de COVID-19 en estado crítico, en colapso circulatorio refractario o paro cardíaco, se puede considerar la oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), en combinación con embolectomía quirúrgica o tratamiento dirigido por catéter.

Cualquier cambio en el cuadro clínico debe ser monitorizado regularmente. En caso de sospecha de TVP o EP, el diagnóstico debe basarse principalmente en un examen clínico cuidadoso y luego confirmarse mediante imágenes. En pacientes con sospecha de TEV, si los exámenes pertinentes no se pueden realizar, se recomienda iniciar tratamiento con HBPM. En casos graves, si hay signos de EP masiva o de alto riesgo, se recomienda tratamiento trombolítico de rescate. En caso de colapso circulatorio refractario o paro cardíaco, se puede considerar la OMEC, en combinación con embolectomía quirúrgica o tratamiento guiado por catéter.

En pacientes con COVID-19, el tratamiento antitrombótico constituye un desafío importante. Tanto la evaluación del riesgo trombótico como la prevención de TEV son componentes importantes del tratamiento. El hecho que las condiciones de algunos pacientes puedan cambiar rápidamente podría provocar modificaciones dinámicas del riesgo trombótico y hemorrágico durante el tratamiento. Por lo tanto, la evaluación repetida y las estrategias optimizadas son necesarias para reducir la aparición de TEV y evitar incidentes fatales de EP, y garantizar de manera eficaz la seguridad de los pacientes y promover una recuperación rápida.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resiic.php/164444](http://www.sicsalud.com/dato/resiic.php/164444)

#### 4 - Nuevas Estrategias Antitrombóticas para el Tratamiento del Tromboembolismo Venoso

Weitz J, Chan N

**Blood** 2020 Jan;135(5):351-359

El tromboembolismo venoso (TEV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es la tercera causa más frecuente de muerte vascular después del infarto agudo de miocardio y del evento cerebral vascular. La anticoagulación constituye el tratamiento fundamental del TEV. A pesar de dicha terapia, hasta el 50% de los pacientes evolucionan a síndrome posttrombótico (SPT) y hasta el 4% de aquellos con EP manifiestan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).

Si bien los anticoagulantes orales directos (ACOD) son más convenientes y seguros que la warfarina, el sangrado continúa como el principal efecto secundario, en particular en pacientes con cáncer. Los ACOD autorizados para el tratamiento del TEV son dabigatrán, que inhibe la trombina, y rivaroxabán, apixabán y edoxabán, que inhiben el factor Xa.

El objetivo de la anticoagulación es atenuar la trombosis, sin perturbar la hemostasia. En pacientes sin cáncer, un metanálisis reveló que los ACOD son, al menos, tan eficaces como los antagonistas de la vitamina K y se asocian con una reducción del 40% en el riesgo de hemorragia mayor. Se obtuvieron resultados diferentes cuando se comparó edoxabán o rivaroxabán con dalteparina en pacientes con TEV asociado con cáncer. Se informó menor incidencia de TEV recurrente con ACOD, pero mayor incidencia de hemorragia mayor y no mayor.

En este sentido, la evidencia sugiere que el FXII y el FXI son esenciales para la estabilización y el crecimiento del trombo, pero son menos importantes en la hemostasia. Se observó que el descenso (*knockdown*) del FXI en babuinos atenúa la trombosis del shunt arteriovenoso. Sin embargo, en ratones deficientes en FXII o FXI, la extensión del sangrado posterior a la amputación de la punta de la cola fue indistinguible de la de los ratones de tipo salvaje, concordante con el papel prescindible de estos factores en la hemostasia. Esta dicotomía puede explicarse por el aumento en la generación de trombina que ocurre cuando se activa el FXI, así como por la posterior activación aumentada del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (IFAT), que atenúa la degradación del coágulo de fibrina.

El FXI se convirtió en el objetivo preferido de los nuevos anticoagulantes sobre el FXII, debido a datos epidemiológicos que respaldan su papel en la trombosis respecto del FXII; el FXI parece ser un factor de trombosis más importante que el FXII en primates no humanos; al iniciar la coagulación por el factor tisular, la retroactivación del FXI por la trombina tiene el potencial de eludir la inhibición del FXII.

Las estrategias para la inhibición del FXI incluyen oligonucleótidos antisentido (OAS) que reducen la síntesis hepática de FXI, anticuerpos monoclonales que bloquean la activación del FXI o la actividad del FXIa, aptámeros que se unen al FXI o al FXIa y pequeñas moléculas que bloquean el sitio activo del FXIa o inducen modulación alostérica. Las estrategias para inhibir el FXII se centran en la eliminación del FXII con pequeñas moléculas de ARN de interferencia (ARNip) u OAS, aptámeros que se unen al FXII o al FXIIa y bloquean la activación del FXI, y anticuerpos monoclonales que inhiben el FXIIa o se unen al FXI y bloquean su activación por el FXIIa. Cada una de estas estrategias tiene fortalezas y debilidades.

Se llevaron a cabo diferentes ensayos clínicos con inhibidores del FXI y del FXII.

IONIS-416858. Es el primer anticoagulante dirigido al FXI evaluado en seres humanos. En voluntarios sanos redujo los niveles de actividad y antigénica del FXI. Un estudio en fase II en pacientes con artroplastia de rodilla, asignó al azar a los participantes a recibir IONIS-416858 subcutáneo (en dosis de 200

o 300 mg) o enoxaparina (40 mg una vez al día). El criterio principal de eficacia fue TEV. El régimen de 200 mg no fue inferior a la enoxaparina, mientras que el régimen de 300 mg fue superior. No hubo diferencias significativas en las tasas de hemorragia mayor y no mayor.

Osocimab. Es un anticuerpo inmunoglobulina G1 humano que inhibe al FXIa. En un estudio de fase I demostró seguridad y tolerabilidad favorables después de la infusión intravenosa; no hubo casos de hemorragia o formación de anticuerpos clínicamente relevantes. Redujo la actividad del FXI y prolongó el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de coagulación. No tuvo ningún efecto sobre los tiempos de sangrado.

BMS986177. Un inhibidor oral del FXIa, ahora designado JNJ-70033093, se evaluó en un estudio en fase I, de dosis ascendente única y múltiple en voluntarios sanos, con aspirina simultánea o sin ella. Además, se evaluó una dosis única en 6 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en hemodiálisis. Los resultados no se publicaron.

Existen otros estudios en cursos.

La trombolisis sistémica aumenta el riesgo de hemorragia mayor y no demostró reducir la mortalidad. Si bien la trombolisis guiada por catéter, con dosis muy bajas, puede ser más segura, estos procedimientos son costosos y los datos que respaldan su uso son limitados.

Se encuentra bajo investigación inhibidores del IFAT activado (IFATa) para potenciar la fibrinólisis endógena. Cuando se genera trombina, el IFAT es activado por el complejo trombina-trombomodulina. El IFATa atenúa la fibrinólisis al eliminar los residuos de lisina y arginina C-terminal de la fibrina parcialmente degradada. Estos residuos aumentan la fibrinólisis al proporcionar sitios de unión adicionales para el plasminógeno y el activador tisular del plasminógeno durante el proceso de degradación del coágulo.

El DS-1040 es un potente inhibidor de moléculas pequeñas de IFATa. En un estudio en fase I todas las dosis fueron bien toleradas y el tiempo de sangrado permaneció dentro de valores normales. Asimismo, disminuyó la actividad de IFATa y los tiempos de lisis del coágulo.

Un segundo objetivo para la mejora de la fibrinólisis endógena es la alfa2-antiplasmina, que inhibe la plasmina, la enzima que degrada la fibrina. Además del inhibidor circulante, la alfa2-antiplasmina unida a la fibrina hace que los trombos sean resistentes a la lisis prematura. En consecuencia, la inhibición de la alfa2-antiplasmina tiene el potencial de promover la lisis del coágulo.

Se sintetizaron anticuerpos monoclonales contra la alfa2-antiplasmina y se muestran prometedores en modelos con animales. El TS-23 (también conocido como DS-9231), un anticuerpo que inactiva alfa2-antiplasmina, fue bien tolerado en un primer estudio en seres humanos, y suprimió la actividad alfa2-antiplasmina y aumentó los niveles de dímero D de forma dependiente de la dosis. No hubo

complicaciones hemorrágicas. A pesar de estos datos prometedores, aún no se evaluó el TS-23 en pacientes con EP.

En cuanto a los nuevos tratamientos para la TVP, se reconoce que el SPT se produce por hipertensión venosa secundaria a obstrucción persistente y reflujo debido a válvula insuficiente. La obstrucción venosa persistente es el mecanismo más importante.

La inflamación de la pared venosa es un sello distintivo del SPT. En modelos con animales de TVP, los leucocitos y las plaquetas se adhieren a la pared. Cuando las células endoteliales son activadas por la trombina, la P-selectina almacenada en los cuerpos de Weibel-Palade se transloca a la superficie celular. La expresión de E-selectina en las células endoteliales se produce más tarde en respuesta a la estimulación de citoquinas inflamatorias. Los leucocitos ligados a la selectina P y E se enrollan en la pared de la vena uniéndose al ligando de selectina P (PSGL-1) en la superficie del leucocito. Los leucocitos adheridos se activan y expresan el factor tisular y las citoquinas proinflamatorias que promueven la coagulación y la inflamación. En modelos con animales de TVP, la inhibición de las interacciones PSGL-1-selectina atenúa la trombosis en un grado similar a la enoxaparina, pero a diferencia de esta, sin aumento del sangrado.

SelK2 es un anticuerpo monoclonal que se une al PSGL-1 con alta afinidad y especificidad, y bloquea su capacidad para interactuar con selectinas y quimioquinas.

GMI-1271 es un antagonista de E-selectina que atenúa la trombosis y los marcadores inflamatorios en modelos con animales, sin aumentar el sangrado. En dos estudios de fase I en voluntarios sanos, fue bien tolerado y no prolongó los tiempos de coagulación.

En conclusión, si bien los ACOD simplificaron la prevención y el tratamiento del TEV, no redujeron el riesgo de HPTEC o SPT. Las estrategias que mejoran la fibrinólisis endógena o atenúan el eje trombosis-inflamación pueden abordar estos problemas. Se necesitan anticoagulantes más seguros para el tratamiento de la TEV en pacientes con cáncer; en este contexto, los inhibidores del FXII o el FXI también pueden llegar a ser eficaces. A diferencia de los anticoagulantes, contraindicados en el embarazo debido a que atraviesan la placenta, los OAS no lo hacen, por lo que pueden ser más seguros que la heparina de bajo peso molecular en la prevención o el tratamiento de la trombosis en el embarazo. Las válvulas cardíacas mecánicas y los catéteres desencadenan la coagulación al activar el FXII. Los inhibidores del FXII o el FXI pueden ser más eficaces que los ACOD en este contexto, porque bloquean la causa principal de la trombosis del catéter.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164442](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164442)

## 5 - Distintos Escenarios de los Nuevos Anticoagulantes

*Giustozzi M, Franco L, Vedovati MC y colaboradores*

**Journal of Thrombosis and Thrombolysis** 2019 Oct; 48(3):439-453

El tromboembolismo venoso (TEV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La anticoagulación es el pilar de la trombopprofilaxis y del tratamiento. La reciente introducción de los anticoagulantes orales directos (ACOD), que inhiben directamente la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (apixabán, betrixabán, edoxabán y rivaroxabán) revolucionó el tratamiento del TEV debido a varias ventajas respecto de la terapia convencional.

El objetivo de esta revisión es proporcionar un resumen de las pruebas publicadas recientemente sobre la seguridad de los ACOD, en comparación con los anticoagulantes tradicionales para la profilaxis y el tratamiento del TEV.

En los pacientes quirúrgicos, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) redujo el riesgo de TEV en un 68% respecto del placebo, con un riesgo absoluto de hemorragias graves del 1.5%. A la fecha, no están disponibles los datos sobre la eficacia y seguridad de los ACOD. Las guías recomiendan la profilaxis con HBPM en pacientes sometidos a cirugía general, con riesgo posoperatorio moderado de TEV y sin riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas graves.

En los pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla, la HBPM reduce significativamente la TVP en aproximadamente 50%, sin mayor riesgo de hemorragia mayor.

Un análisis conjunto de 10 ensayos informó que, después de la artroplastia total de rodilla y total de cadera, los ACOD fueron más eficaces que la enoxaparina, sin aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor o hemorragia clínicamente relevante, y sin diferencias en la tasa de letalidad por hemorragia grave. Un metanálisis de pacientes después del reemplazo total de cadera o rodilla, informó que los ACOD tuvieron un perfil más favorable, en comparación con la HBPM, en términos de TEV recurrente y eventos hemorrágicos, mientras que los antagonistas de la vitamina K (AVK) tuvieron el perfil más bajo.

En conclusión, los ACOD pueden considerarse una alternativa segura en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, mientras que las HBPM siguen siendo los agentes de elección en pacientes sometidos a cirugía general.

En los pacientes no quirúrgicos, para el corto plazo, las guías recomiendan HBPM, heparina no fraccionada o fondaparina, en pacientes con alto riesgo de TEV según puntajes de riesgo. Sin embargo, queda por definir si prolongar la profilaxis, principalmente después del alta, podría proporcionar beneficios adicionales.

Los ACOD podrían ser una alternativa viable a la terapia convencional. En el ensayo ADOPT, a los 30 días, el criterio principal de eficacia (combinación de TVP sintomática o asintomática, EP sintomática y muerte relacionada con TEV) ocurrió en el 2.7% y el 3.1% de los pacientes que recibieron apixabán y enoxaparina, respectivamente. El riesgo de hemorragia mayor fue significativamente mayor en el grupo de apixabán.

En el estudio MAGELLAN los pacientes recibieron rivaroxabán durante  $35 \pm 4$  días o enoxaparina durante 6 a 14 días. El criterio principal de valoración de eficacia (combinación de TVP sintomática o asintomática, EP sintomática y muerte relacionada con TEV) fue similar el día 10 y significativamente menor con rivaroxabán el día 35. Sin embargo, el riesgo de hemorragia grave fue significativamente mayor con rivaroxabán.

En el estudio APEX, en pacientes con mayor riesgo de TEV y bajo de hemorragia, el betrixabán se asoció con reducción significativa del TEV, sin aumento de la hemorragia mayor, respecto de la enoxaparina.

El ensayo MARINER asignó al azar a pacientes con mayor riesgo de TEV a recibir, al alta, rivaroxabán o placebo durante 45 días. El criterio principal de eficacia se produjo en el 0.83% del grupo de rivaroxabán y en el 1.10% del grupo placebo. Se produjo una hemorragia mayor en el 0.28% de los pacientes del grupo de rivaroxabán y en el 0.15% de los pacientes del grupo placebo. No hubo diferencias en la mortalidad relacionada con TEV entre ACOD y placebo.

El análisis de 3 estudios aleatorizados que compararon el tratamiento hospitalario con HBPM frente a un tratamiento prolongado con rivaroxabán, apixabán o betrixabán, el uso de un ACOD no tuvo ninguna repercusión en la mortalidad relacionada con el TEV y la TVP sintomática. Por el contrario, presentaron mayor riesgo de hemorragia mayor.

En conclusión, no está claro si estos pacientes pueden beneficiarse de la profilaxis prolongada del TEV. La selección cuidadosa de pacientes con alto riesgo de TEV y bajo riesgo de hemorragia puede ser crucial. Los ACOD parecen ser más eficaces, pero menos seguros que la HBPM.

Se realizaron 6 ensayos aleatorizados en fase III en el tratamiento agudo de pacientes con TEV. En general, el tratamiento con ACOD se asoció con reducción relativa del 39% de hemorragia mayor. La hemorragia intracraneal y la hemorragia mortal ocurrieron significativamente menos en los pacientes con ACOD que con warfarina. Además, los ACOD se asociaron con una reducción relativa no significativa del 22% en la hemorragia gastrointestinal mayor y una disminución relativa del 27% en la hemorragia no mayor clínicamente relevante.

En conclusión, según estos datos, los ACOD son una alternativa eficaz y segura a la terapia tradicional para el tratamiento agudo de la EP y la TVP.

Respecto a la información posterior a la comercialización, en el estudio XALIA, que incluyó pacientes que recibieron rivaroxabán o anticoagulación parenteral seguidos de un AVK, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto de hemorragia mayor. La evidencia disponible parece confirmar los hallazgos de los ensayos aleatorizados de fase III.

En el estudio RE-MEDY, la tasa de complicaciones hemorrágicas graves fue numéricamente menor con dabigatrán que con warfarina. En el estudio RE-SONATE se observó una tasa de hemorragia mayor del 0.3% en el grupo de dabigatrán frente al 0% en el grupo placebo. En el estudio AMPLIFY *Extension*, las tasas de hemorragia mayor fueron de 0.5%, 0.2% y 0.1% en el grupo placebo y en los grupos de apixabán 2.5 mg y 5 mg, respectivamente. En el estudio EINSTEIN *Extension*, se produjo una hemorragia mayor no mortal en el 0.7% de los pacientes del grupo de rivaroxabán y en ninguno de los individuos del grupo placebo. En un metanálisis de estudios de fase III controlados con placebo, no se notificaron episodios hemorrágicos mortales con los ACOD.

Si bien la incidencia de un primer TEV aumenta exponencialmente con la edad, los pacientes de edad avanzada con múltiples morbilidades están subrepresentados en muchos estudios. Como consecuencia, las recomendaciones de las guías suelen extrapolar los resultados de las investigaciones de los pacientes más jóvenes y sanos a los ancianos más enfermos. La utilización de ACOD en ancianos se asoció con un perfil de eficacia superior y sin aumento de episodios hemorrágicos, en comparación con la anticoagulación convencional. Por lo tanto, los ACOD deben ser la primera opción entre los anticoagulantes actualmente disponibles en este entorno.

Los pacientes con trombosis venosa asociada con cáncer tienen un riesgo elevado de TEV recurrente. Si bien las HBPM fueron el tratamiento recomendado, en el último año se publicaron ensayos aleatorizados con ACOD, en comparación con HBPM. En el estudio HOKUSAI-VTE *Cancer* no hubo diferencias significativas en la aparición del criterio principal compuesto (TEV recurrente o hemorragia mayor) entre HBPM/edoxabán y dalteparina. El exceso de sangrado con edoxabán se debió principalmente a sangrado gastrointestinal. En el ensayo SELECT-D los TEV recurrentes se redujeron significativamente en los pacientes que recibieron rivaroxabán, en comparación con aquellos tratados con dalteparina. El sangrado mayor ocurrió con más frecuencia con rivaroxabán. La mayoría de las hemorragias en el grupo de ACOD de estos dos ensayos fueron gastrointestinales, en pacientes con cáncer gastrointestinal.

En conclusión, los resultados de ensayos aleatorizados informaron que el perfil de eficacia y seguridad de los ACOD no difiere del de las HBPM. Sin embargo, en los pacientes con cáncer con alto riesgo de hemorragia, como el gastrointestinal y el genitourinario, el tratamiento de elección es la HBPM.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen mayor riesgo de TEV y hemorragia que aquellos con función renal normal. Los enfermos con depuración de creatinina inferior a 30 ml/min fueron excluidos de los ensayos en fase III. En estos ensayos, el 6.8% de la población tuvo depuración de creatinina entre 30 y 49 ml/min. No se observaron diferencias, en términos de TEV recurrente y reducción significativa de las hemorragias mayores, en pacientes que reciben ACOD frente a AVK.

En conclusión, los ACOD, administrados en dosis completas o reducidas de edoxabán, deben administrarse a los pacientes con TEV y depuración de creatinina superior a 30 ml/min. Para pacientes con valores inferiores, el tratamiento con AVK sigue siendo una opción válida.

En cuanto a la profilaxis del TEV, los ACOD son una opción válida, en comparación con los agentes

tradicionales, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, mientras que el beneficio clínico de la profilaxis prolongada en pacientes con enfermedades agudas no está claro. Para el tratamiento del TEV agudo, los ACOD no son inferiores y más seguros que el tratamiento anticoagulante convencional. Para el tratamiento prolongado del TEV, los ACOD son más eficaces que el placebo o la aspirina, con un riesgo comparable de hemorragia grave. Estos resultados favorables también se sugirieron para subgrupos, incluidos los ancianos, los enfermos con cáncer y los pacientes con función renal reducida. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para generalizar el uso seguro de los ACOD en estos subgrupos específicos de pacientes.

 Información adicional en [www.sicسالud.com/dato/resiic.php/164445](http://www.sicسالud.com/dato/resiic.php/164445)

## Contacto directo

### con los especialistas de SIIC

Los especialistas que integran los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC responderán las consultas de los profesionales lectores de esta publicación. Consulte la nómina en <https://www.sicسالud.com/main/siicestr.php>. En caso de inconveniente o limitación del médico requerido, el pedido se deriva al especialista que consideremos mejor relacionado con el tema. Remita su consulta a [relaciones.profesionales@siic.info](mailto:relaciones.profesionales@siic.info)

(Las solicitudes de copias de artículos, consultas a base de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo)

### con los autores de Informes Destacados

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y a la colección Temas Maestros.

| TM N° | Título                                    | Dirección  |
|-------|---|--|
| 1     | Abordaje Actual de la Embolia Pulmonar... | ● Dr. L. S. Lee. Division of Cardiothoracic Surgery, Indiana University Health Methodist Hospital, 1801 North Senate Boulevard, Suite 3300, Indianápolis, Indiana, 46202, EE.UU.   |
| 2     | Prevención del Tromboembolismo...         | ● Dr. J. Yang. Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, No 678, Fu Rong Road, Hefei, Anhui, 230601, China   |
| 3     | Consenso sobre la Estrategia...           | ● Dr. C Wang. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 2 East Yinghua Road, Chaoyang District, Beijing 100029, China |
| 4     | Nuevas Estrategias Antitrombóticas...     | ● Dr. J. I. Weitz. Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, 237 Barton St E, Hamilton, ON L8L 2X2, Ontario, Canadá   |
| 5     | Distintos Escenarios de los Nuevos...     | ● Dra. M. Giustozzi. Internal Vascular and Emergency Medicine and Stroke Unit, University of Perugia, Perugia, Italia  |

# Autoevaluaciones de la lectura

Los informes destacados se acompañan con preguntas y diversas opciones de respuestas. Las respuestas correctas debidamente fundamentadas se alojan en sector homónimo de esta misma página.

| TM N° | Enunciado  | Seleccione sus opciones  |
|-------|--|--|
| 1     | Respecto a la forma masiva de embolia pulmonar aguda, ¿cuál de los siguientes enunciados es correcto?                                | A) Oclusión trombótica del área transversal de la arteria pulmonar de hasta el 10%.<br>B) Oclusión trombótica del área transversal de la arteria pulmonar del 10% al 29%.<br>C) Oclusión trombótica del área transversal de la arteria pulmonar del 30% al 49%.<br>D) Oclusión trombótica del área transversal de la arteria pulmonar mayor del 50%.<br>E) El área de oclusión transversal de la arteria pulmonar no figura entre los criterios de definición de la forma masiva.  |
| 2     | Mencione las ventajas de los anticoagulantes orales directos entre las siguientes opciones:  | A) Se utilizan en dosis fija.<br>B) No hay necesidad de control mediante la razón internacional normalizada.<br>C) No hay necesidad de restricciones en la alimentación.<br>D) Menos interacciones farmacológicas.<br>E) Todas con correctas.  |
| 3     | De los siguientes anticoagulantes orales directos, ¿cuál inhibe la trombina?   | A) Dabigatrán.<br>B) Rivaroxabán.<br>C) Apixabán.<br>D) Edoxabán.<br>E) Ninguno de los anteriores, todos inhiben al factor X.  |
| 4     | Con respecto a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?                      | A) La forma leve se caracteriza por síntomas leves, con signos de neumonía en las imágenes.<br>B) La forma moderada se caracteriza por fiebre y síntomas respiratorios, sin signos de neumonía en las imágenes.<br>C) La forma leve se caracteriza por síntomas leves, sin signos de neumonía en las imágenes.<br>D) La forma grave se caracteriza por insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica.<br>E) La forma crítica incluye dificultad respiratoria con frecuencia respiratoria de 30 respiraciones/min.   |
| 5     | Respecto a la utilización de anticoagulantes orales directos en pacientes quirúrgicos, ¿cuál de las siguientes opciones es correcta? | A) En cirugía general, estos fármacos reemplazaron a la heparina de bajo peso molecular.<br>B) Luego de la artroplastia total de rodilla y del reemplazo total de cadera, los anticoagulantes orales directos incrementaron el riesgo de hemorragia mayor.<br>C) En cirugía general, las guías recomiendan a la heparina de bajo peso molecular.<br>D) Luego de la artroplastia total de rodilla y del reemplazo total de cadera, los anticoagulantes orales directos fueron administrados sin aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor.<br>E) Las respuestas C y D son correctas. |

## Respuestas correctas

| TM N° | Respuesta  | Fundamento  | Opción |
|-------|--|---|--------|
| 1     | Oclusión trombótica del área transversal de la arteria pulmonar mayor del 50%.   | Los criterios que definen a la forma masiva son la hipotensión o shock con insuficiencia cardíaca derecha o colapso cardiovascular, trombo que ocluye más del 50% del área transversal de la arteria pulmonar o dos o más arterias lobares, o dependencia de inotrópicos.   | D      |
| 2     | Todas con correctas.   | Todas las opciones son ventajas de esta clase de fármacos, se utilizan en dosis fijas, no hay necesidad de control con razón internacional normalizada ni implica restricciones en la alimentación de los pacientes, sumadas a la menor cantidad de posibles interacciones farmacológicas. Existe información limitada sobre el perfil de eficacia y seguridad en la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer. | E      |
| 3     | Dabigatrán.  | El dabigatrán inhibe la trombina, mientras que rivaroxabán, apixabán y edoxabán, inhiben al factor Xa.  | A      |
| 4     | La forma leve se caracteriza por síntomas leves, sin signos de neumonía en las imágenes.<br>La forma moderada por fiebre y síntomas respiratorios, con signos de neumonía en las imágenes.<br>La forma grave se caracteriza por dificultad respiratoria con frecuencia respiratoria de 30 respiraciones/min, $SpO_2$ 93% en reposo o $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg. La presentación crítica incluye insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock u otras fallas orgánicas. |   | C      |
| 5     | Luego de la artroplastia total de rodilla y del reemplazo total de cadera, los anticoagulantes orales directos incrementaron el riesgo de hemorragia mayor.  | Los anticoagulantes orales directos pueden considerarse una alternativa segura en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, mientras que las guías recomiendan la profilaxis con heparina de bajo peso molecular como los agentes de elección en pacientes sometidos a cirugía general.   | B      |

Estimado Dr. (a)  
MENARINI MÉXICO, pone a su  
disposición

  
**Lixiana**<sup>®</sup>  
edoxaban



Caja con 28 tabletas 60 mg



Caja con 28 tabletas 30 mg



Clave de IPP: 183300404N0021



Reg. No. 017M2020 SSA IV

 **MENARINI**  
MÉXICO

# Tratamiento a la medida de su paciente hipertenso con base en **Olmesartán** <sup>(1,2)</sup>



**1 vez**  
**al día** <sup>(3,4,5,6)</sup>

## Árbol Olmesartán Menarini México

**Openvas**<sup>®</sup>

Olmesartán

| Olmesartán | Tabletas |
|------------|----------|
| 20 mg      | 14       |
| 40 mg      | 14       |

**Openvas Co**<sup>®</sup>

Olmesartán - Hidroclorotiazida

| Olmesartán | HCTZ    | Tabletas |
|------------|---------|----------|
| 20 mg      | 12.5 mg | 28       |
| 40 mg      | 12.5 mg | 14 y 28  |

**Maxopress**<sup>®</sup>

Olmesartán - Amlodipino

| Olmesartán | Amlodipino | Tabletas |
|------------|------------|----------|
| 40 mg      | 5 mg       | 14       |
| 40 mg      | 10 mg      | 14       |

**Avirena**<sup>®</sup>

Olmesartán / Amlodipino / Hidroclorotiazida

| Olmesartán | Amlodipino | HCTZ    | Tabletas |
|------------|------------|---------|----------|
| 20 mg      | 5 mg       | 12.5 mg | 28       |
| 40 mg      | 5 mg       | 12.5 mg | 14 y 28  |
| 40 mg      | 10 mg      | 12.5 mg | 14 y 28  |



IPPA Openvas



IPPA Openvas Co



IPPA Maxopress



IPPA Avirena

IPPA Openvas: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/openvas.html>

IPPA Openvas Co: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/openvasco.html>

IPPA Maxopress: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/maxopress.html>

IPPA Avirena: <https://www.actuamed.com.mx/sites/default/files/asset/HTML/avirena.html>

**MENARINI**  
MÉXICO

1. Volpe M, et al. Triple Combination Therapies Based on Olmesartan: A Personalized Therapeutic Approach to Improve Blood Pressure Control. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. Published online 12 Junio 2017 2. Volpe M, et al. Personalised Single-Pill Combination Therapy in Hypertensive Patients: An Update of a Practical Treatment Platform. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017;24:463-472. 3. Openvas<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 004M2012 SSA IV Clave 183300415N0107. 4. Openvas Co<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 005M2012 SSA IV Clave 193300415U0005. 5. Maxopress<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 119M2012 SSA IV Clave 163300423B0092. 6. Avirena<sup>®</sup> IPP-A A. Menarini México S.A. de C.V. Reg. No. 451M2015 SSA IV Clave 183300415N0106.

Código del material: MCP-MX-OLME-AMP-1-2020 No. Entrada SSA: 203501202C0034