



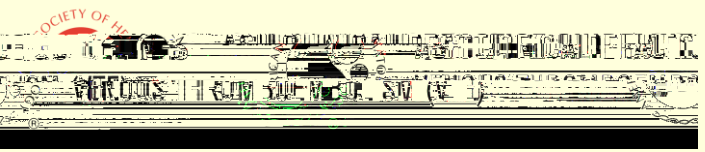
Manejo Óptimo de la Terapia Anticoagulante

Sociedad Americana de Hematología – ASH | 2021

Autores:

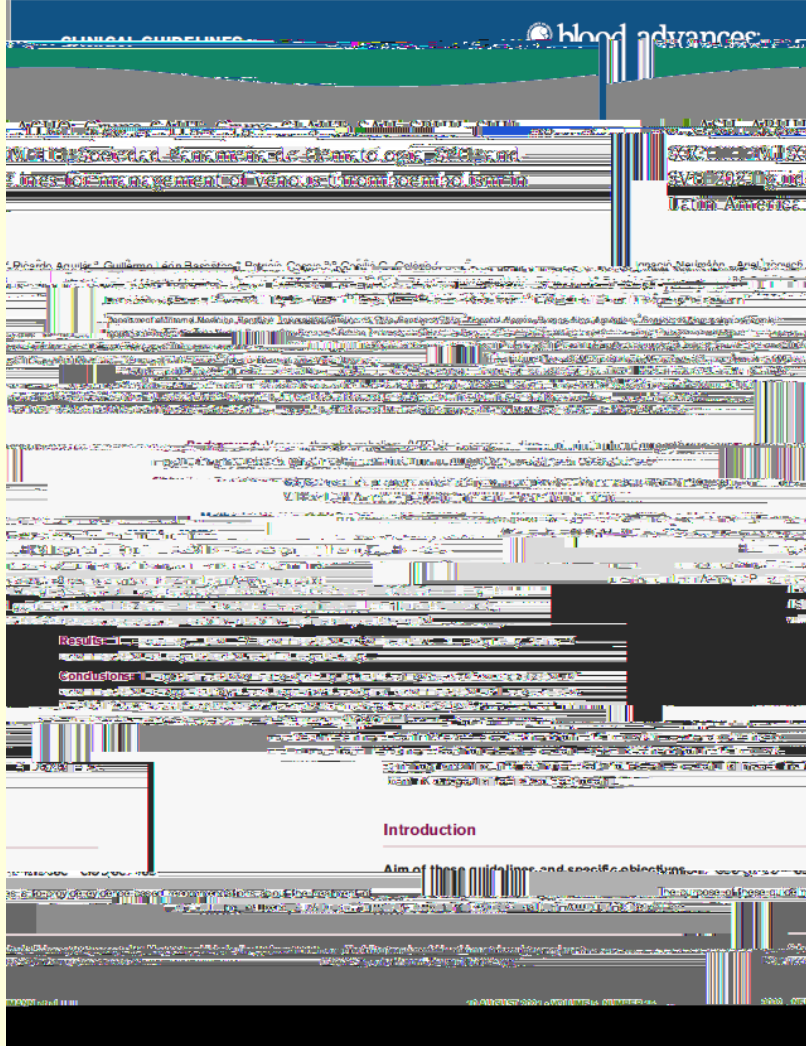
Mario Luis Tejerina Valle, MD, Caja Petrolera de Salud, Bolivia

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.



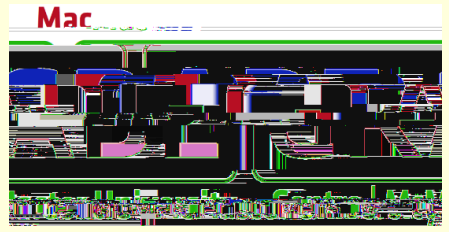
Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHem, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America. *Blood Adv.* 2021;5(15):3032-3046.



Latin American ADOLOPMENT project

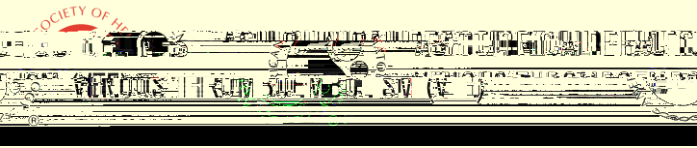
The Latin American ADOLOPMENT project is a pilot collaborative effort of the following institutions

- 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.

GRADE Evidence to Decision frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT'' (J Clin Epidemiol. 2017 Jan; 81:101-110).



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)

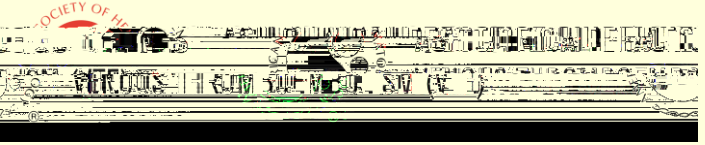
Atención a la minimización y gestión de COI

PREGUNTAS CLÍNICAS

10 a 20 preguntas

¿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.



SOCIETY OF MECHANICAL ENGINEERS



Los anticoagulantes conllevan a

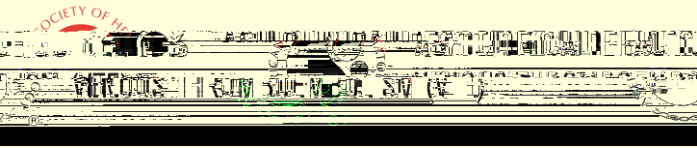


Caso 1: Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar aguda masculino de 58 años

Antecedentes Patológicos Previos: Post Operatorio mediato de Reemplazo de Rodilla derecha (RTR), HTA, cardiopatía isquémica crónica, Sobre peso (IMC 29)

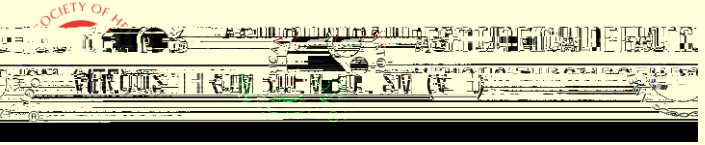
Medicación: Losartan, Carvedilol, ASA 100 mg/día

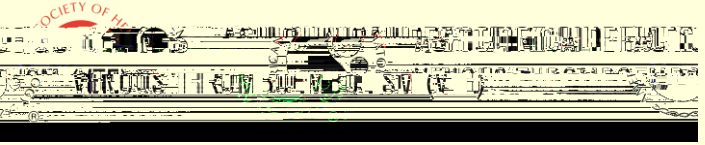
Cuadro Clínico: Dolor Torácico de 24 horas que asocia leve moderada disnea. Con dolor en pierna derecha, TA 110/77 mm Hg, pulso 96/min, FR 24/min SO₂ 92%. Aumento de volumen y dolor de todo el miembro inferior derecho desde hace 72, laboratorio: Dimero D elevado, Función renal y he

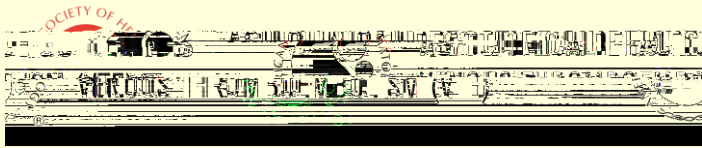


Considerando







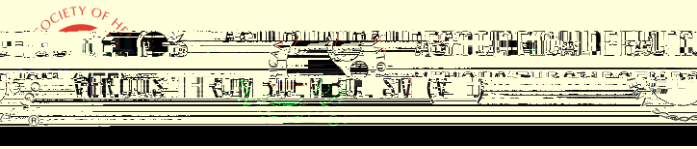


Continuación Case 1:

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

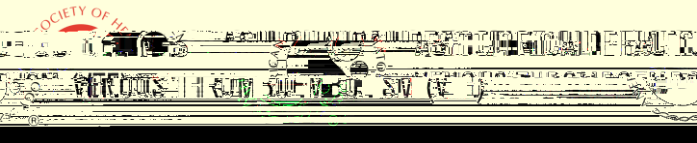
En el día 2 de tratamiento hay notable mejoría de cuadro respiratorio, pero desarrolla mucho dolor e impotencia funcional y se destaca en sus estudios una muy extensa TVP en toda la vena femoral.

Es evaluado por cirugía vascular para decidir conducta



El paciente se evalúa por Cirugía Vascular, 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)

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-flebitico 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

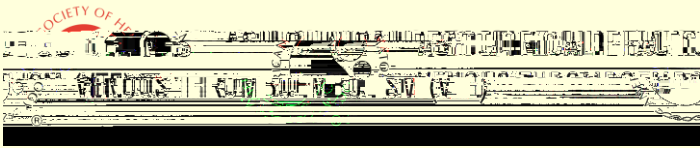
Antecedentes Patológicos: Enfermedad ulcero péptica gástrica recurrente

Medicación: Esomeprazol 40 mg día

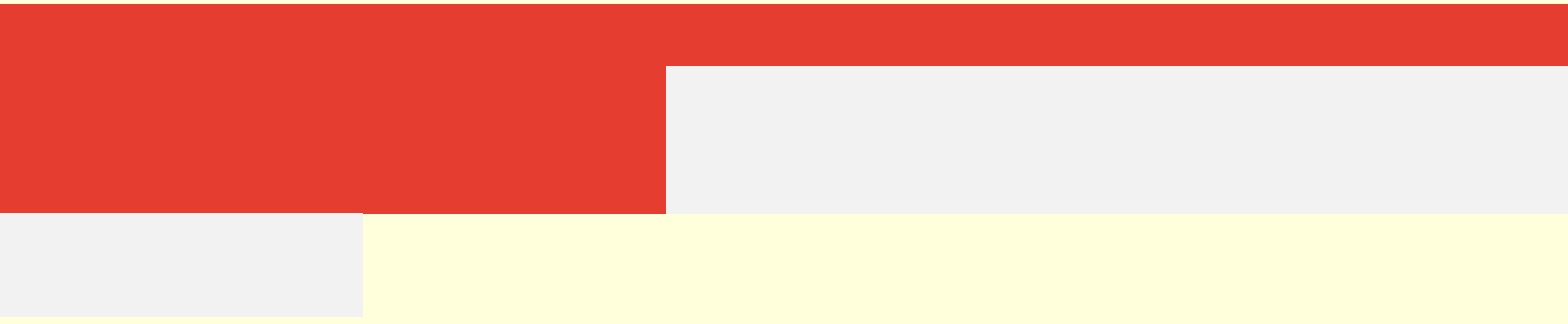
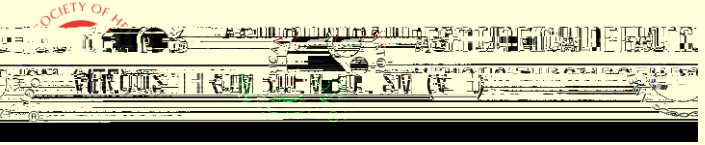
Cuadro Clínico: Luego de levantarse en la mañana nota desarrollo de edema y dolor en miembro inferior izquierdo, con dificultad a la marcha. Dímero D en 1550 ug/L Scan Duplex mostró TVP de vena Ileoofemoral izquierda. Se inicio tratamiento con Enoxaparina por 5 días y luego se deja en uso de Warfarina

Perfil de trombofilias negativo

Diagnostico: Trombosis Venosa Profunda proximal No Provocado



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





(incidencia TEV/años)

17,5% luego de 2 años

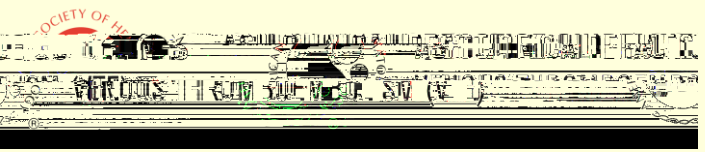
24.6% luego de 5 años

30.3% luego de 8 años

Riesgo de Recurrencia luego de parar anticoagulación

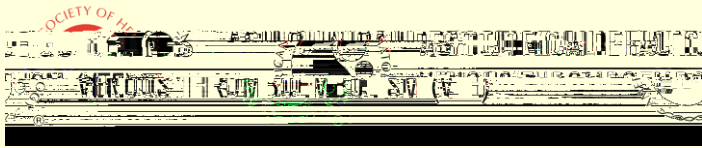
Efectividad del tratamiento en
Episodio agudo.

Riesgo recurrencia intrínseco
de cada caso en TEV

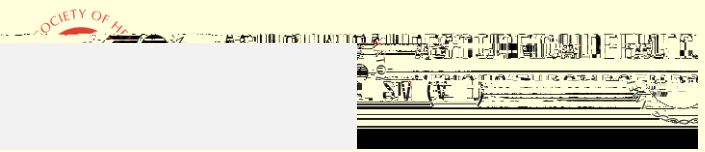


Estratificación del riesgo de recurrencia de TEV

Alto Riesgo	Moderado Riesgo	Bajo Riesgo
<p>TEV en los últimos 3 meses</p> <p>Deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina</p> <p>Síndrome antifosfolípido</p> <p>Múltiples anomalías trombofílicas</p>	<p>TEV en los últimos 3-12 meses</p> <p>Factor heterocigoto V Leiden</p> <p>Mutación de protrombina 20210</p> <p>TEV recurrente</p> <p>Cáncer activo</p>	<p>TEV > 12 meses antes</p> <p>Sin otros factores de riesgo</p>



El equipo médico que trata a la paciente discute la posibilidad de utilizar el





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

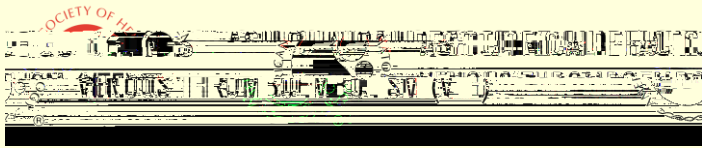
Evidencia indirecta: DOAC vs HBPM se han comparado solo en el estudios de profilaxis de TEV en reemplazo de cadera y rodilla, donde DOAC reduce riesgo de TVP y no aumenta sangrado.

Pero en profilaxis de pacientes médicos hospitalizados, el uso de DOAC aumenta el sangrado en comparación a HBPM

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.



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 de recurrencia después de suspender la anticoagulación

Datos de estudios observacionales

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.



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

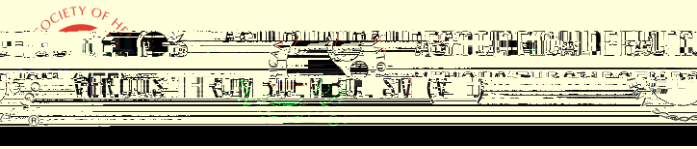


Caso 3. Complicaciones por anticoagulación,

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

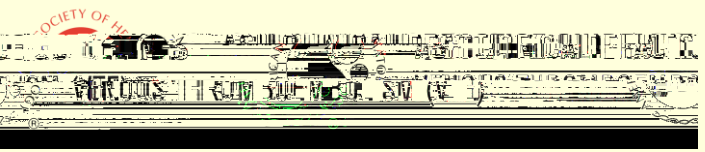
Cuadro Clínico: Paciente femenina de 58 años medicada con Warfarina desde hace 1 mes debido a prevención para TEP recurrente no provocado. Acude al Hospital refiriendo intenso dolor de cabeza, mareos, vómitos y dificultad para deambular, en las 6 horas previas. Se practica TAC de cráneo que evidencia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

Diagnóstico: Hemorragia subaracnoidea, intoxicación por Warfarina, TEP Recurrente



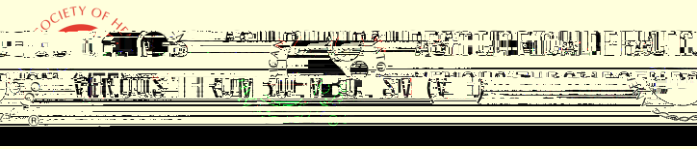
La paciente se encuentra en emergencia vital, con Accidente vascular cerebral Hemorrágico (AVCH) y sobredosis de warfarina. ¿Cuál sería el manejo inicial que recomendaría para tratar esta complicación?

- 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



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)

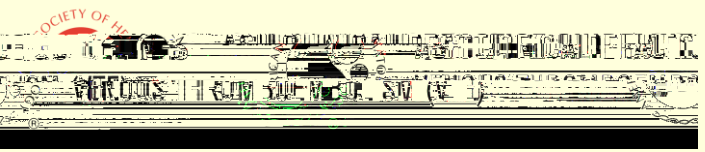
... (baja certeza en la evidencia sobre los efectos). No existe una evidencia sustancial en la seguridad y eficacia en los resultados entre la administración de CCP y P:56mas)680143



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



Recomendación

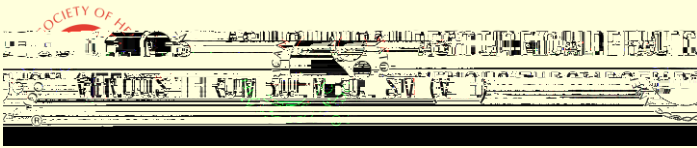
En los pacientes que reciben tratamiento para TEV que sobreviven a un episodio de sangrado mayor relacionado con la terapia anticoagulación, el Panel Latinoamericana de ASH sugiere la reanudación de la terapia de anticoagulación oral sobre la interrupción (recomendación condicional basada en una certeza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

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

Resultados (Cualidad 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.



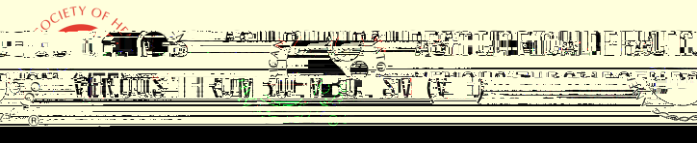
Continuación del Caso 3

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.

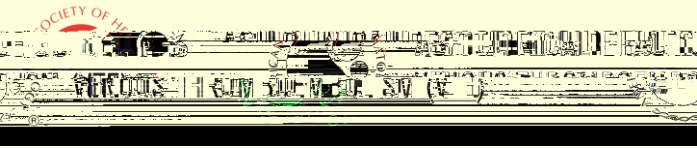
¿Esta de acuerdo con este abordaje?

SI

NO



Resultados	
(Calidad de la Evidencia)	Riesgo Relativo (95% CI)



Resumen



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.

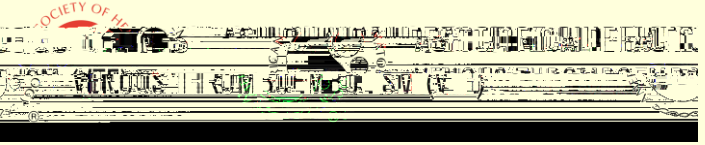
Uso de medias de compresión elástica en pacientes con TVP y un alto riesgo de síndrome post-trombótico.

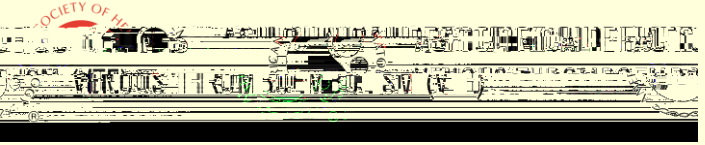
Uso de dosis de DOAC en dosis estándar vs dosis mas bajas en anticoagulación largo plazo

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





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