



DURACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Sesión Bibliográfica 07/10/22

Luis A. Marcos

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV)

- ¿A *quién* debemos tratar?
- ¿Durante *cuánto* tiempo?
- ¿Con *qué* debemos tratar?

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV)

- ¿A quién podemos **dejar** de tratar?
- ¿Durante cuánto tiempo?
- ¿Con qué debemos tratar?



GUÍAS DE LA ACCP

Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report



Scott M. Stevens, MD; Scott C. Woller, MD; Lisa Baumann Kreuziger, MD; Henri Bounameaux, MD; Kevin Doerschug, MD; Geert-Jan Geersing, MD, PhD; Menno V. Huisman, MD; Clive Kearon, MD, PhD; Christopher S. King, MD; Andrew J. Knighton, PhD; Erica Lake, MLS; Susan Murin, MD; Janine R. E. Vintch, MD; Philip S. Wells, MD; and Lisa K. Moores, MD

CHEST 2021; 160(6):e545-e608

- Segunda revisión de la AT9 de la ACCP
- 17 PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) questions
- Magnitud de los efectos deseables/indeseables de la intervención: trivial (<5/1000), pequeño (5-20/1000), moderado (21-50/1000), grande (> 50/1000)
- Grado de evidencia: alto, moderado, bajo o muy bajo
- Recomendaciones fuertes o débiles en función del grado de evidencia
- 29 recomendaciones; 13 fuertes
- 4 nuevas y 8 modificadas respecto a anteriores versiones

ETV: ¿A QUIÉN PODEMOS **DEJAR** DE TRATAR?

TABLE 1] Structured Clinical Questions

Topic	Population	Intervention(s)	Comparators(s)	Outcomes(s)	Methodology
Whether and how to prescribe anticoagulants to patients with <u>isolated distal DVT</u>	Patients with isolated distal DVT of the leg	Anticoagulation	No anticoagulation (with serial monitoring for propagation)	Recurrent VTE; major bleeding; recurrent DVT; PE; clinically relevant nonmajor bleeding; overall mortality	Systematic review/ meta-analysis
Whether to treat isolated <u>subsegmental</u> PE	Patients with isolated subsegmental PE	Anticoagulation	No anticoagulation	Overall mortality; recurrent VTE; major bleeding	...

TABLE 2] Evidence Profile: Anticoagulation vs No Anticoagulation for Isolated Distal DVT of the Leg

Certainty Assessment							Study Event Rate (%)		Effect	
Participants (No. of Studies)	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Certainty	Anticoagulation	No Anticoagulation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)
Recurrent VTE (follow-up: 3 mo; assessed with: pulmonary angiography, CT imaging, or ventilation-perfusion; DVT: venography or ultrasonography)										
496 (5 studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious ^{a,b}	None	⊕⊕⊕⊕ HIGH	7/243 (2.9%)	23/253 (9.1%)	RR, 0.34 (0.15-0.77)	60 fewer per 1,000 (from 77 fewer to 21 fewer)
Major bleeding (follow-up: 3 mo; assessed with: fall in hemoglobin of 20 g/L or more)										
480 (4 studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^a	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	1/234 (0.4%)	2/246 (0.8%)	RR, 0.76 (0.13-4.62)	2 fewer per 1,000 (from 7 fewer to 29 more)
Recurrent DVT (follow-up: 3 mo; assessed with: venography or ultrasonography)										
496 (5 studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious ^{a,b}	None	⊕⊕⊕⊕ HIGH	4/243 (1.6%)	20/253 (7.9%)	RR, 0.25 (0.10-0.67)	59 fewer per 1,000 (from 71 fewer to 26 fewer)
PE (follow-up: 3 mo; assessed with: pulmonary angiography, CT imaging, or ventilation-perfusion)										
480 (4 studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^a	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	2/234 (0.9%)	3/246 (1.2%)	RR, 0.81 (0.18-3.59)	2 fewer per 1,000 (from 10 fewer to 32 more)
All-cause mortality (follow-up: 3 mo)										
430 (3 studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^a	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	1/211 (0.5%)	0/219 (0.0%)	RR, 3.20 (0.13- 77.69)	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)
Mortality related to PE (follow-up: 3 mo)										
496 (3 studies)	...	...	...	...	None	...	0/211 (0.0%)	0/219 (0.0%)	Not estimable	...

TROMBOSIS DISTAL A POPLÍTEA

TVP distal aislada sin síntomas severos ni riesgo de extensión se *sugiere* monitorización ecográfica 2 semanas

Grado 2B

TVP distal aislada síntomas severos o riesgo de extensión se *sugiere* anticoagulación

Grado 2C

A FAVOR ANTICOAGULACIÓN:

1. DD elevado
2. Trombo extenso: > 5 cm long, > 7 mm diámetro, múltiples venas
3. Cercano a venas proximales
4. F.R. no reversible, cáncer activo
5. Historia previa ETV
6. Ingresados
7. COVID
8. Muy sintomáticos

A FAVOR ECOGRAFÍAS SERIADAS:

1. Trombo en venas musculares
2. Riesgo hemorrágico elevado
3. Preferencia del paciente

TROMBOSIS DISTAL A POPLÍTEA

Si estrategia de vigilancia ecográfica y el trombo no se extiende se *recomienda* no anticoagulación

Grado 1B

Si se extiende pero permanece en territorio distal se *sugiere* anticoagulación

Grado 2C

Si se extiende a venas proximales se *recomienda* anticoagulación

Grado 1B

- No factores de riesgo
- Poco sintomático
- Alto riesgo hemorrágico



No tratamiento anticoagulante



ECOGRAFÍA



Progresión: TTO anticoagulante

EMBOLIA PULMONAR SUBSEGMENTARIA

TEP subsegmentario y no TVP, con bajo riesgo de recurrencia se *sugiere* vigilancia clínica

Grado 2C

TEP subsegmentario y no TVP, con alto riesgo de recurrencia se *sugiere* anticoagulación

Grado 2C

A FAVOR ANTICOAGULACIÓN:

1. Hospitalizados o movilidad reducida
2. Cáncer activo
3. No factor de riesgo reversible como cirugía reciente
4. Embarazo
5. Reserva cardiopulmonar baja
6. Síntomas no atribuibles otra causa

A FAVOR VIGILANCIA:

1. Alto riesgo hemorrágico
2. Posibilidad de falso positivo

EMBOLIA PULMONAR SUBSEGMENTARIA

A FAVOR VERDADERO POSITIVO:

1. Opacificación **completa** arterias distales
- 2. Múltiples** defectos
3. Defectos en zonas **proximales** de arterias subsegmentarias
4. Defectos en **más de una** imagen y más de una proyección
5. Defectos **rodeados** de contraste (no adheridos a pared arterial)
6. Presencia de **síntomas**
7. Probabilidad **pretest** elevada
- 8. DD** elevado

- **Ausencia de evidencia** sobre esta PICO
- **No** ensayos randomizados
- Estudios retrospectivos con resultados **contradictorios**
- Estudio prospectivo reciente sugiere **incidencia superior** a la esperada de ETEV en 90 días siguientes a TEP subsegmentario no tratado (Ann Intern Med 2022;175: 29-35).

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

- ¿A *quién* debemos tratar?
- ¿Durante *cuánto tiempo*?
- ¿*Con qué* debemos tratar?

ETV: FASES DE TRATAMIENTO

1. Fase **inicial** (5-21 días): ACOD dosis altas o anticoagulantes vía parenteral (HBPM)
2. Fase de **tratamiento** (3 meses): Anticoagulantes dosis convencionales (ACOD o AVK)
3. Fase **extendida**: más allá de 3 meses (prevención de recidiva)

TABLE 17] Evidence Profile: Extended-Phase Anticoagulation (Indefinite Period) vs Time-Limited Anticoagulation for Prevention of Subsequent Provoked or Unprovoked VTE

Certainty Assessment							No. of Patients (%)		Effect	
Participants (No. of Studies)	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Certainty	Anticoagulation for Indefinite Period (Extended Phase)	Anticoagulation for Definite Period (Time-Limited, Treatment Phase)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)
Recurrent VTE (follow-up: range, 7-48 mo; assessed with: objective diagnosis)										
6,665 (14 studies)	Not serious ^a	Serious ^b	Not serious	Not serious ^c	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	154/3,352 (4.6%)	370/3,313 (11.2%)	RR, 0.43 (0.28-0.67)	64 fewer per 1,000 (from 80 fewer to 37 fewer)
Recurrent VTE (< 100% unprovoked)—VKA intervention (follow-up: range, 11-48 mo; assessed with: objective diagnosis)										
9,47 (4 studies)	Serious ^d	Serious ^b	Not serious	Serious ^e	None	⊕○○○ VERY LOW	41/478 (8.6%)	78/469 (16.6%)	RR, 0.51 (0.26-1.01)	81 fewer per 1,000 (from 123 fewer to 2 more)
Recurrent VTE (< 100% unprovoked)—DOAC intervention (follow-up: range, 7-18 mo; assessed with: objective diagnosis)										
4,208 (3 studies)	Not serious ^a	Not serious	Not serious	Not serious ^c	None	⊕⊕⊕⊕ HIGH	25/2,123 (1.2%)	152/2,085 (7.3%)	RR, 0.17 (0.11-0.26)	61 fewer per 1,000 (from 65 fewer to 54 fewer)
Major bleeding (follow-up: range, 7-48 mo; assessed with: ISTH criteria)										
6,665 (14 studies)	Not serious ^a	Not serious	Not serious	Not serious ^c	None	⊕⊕⊕⊕ HIGH	46/3,352 (1.4%)	20/3,313 (0.6%)	RR, 1.98 (1.18-3.32)	6 more per 1,000 (from 1 more to 14 more)
Major bleeding (< 100% unprovoked)—VKA intervention (follow-up: range, 11-48 mo; assessed with: ISTH criteria)										
947 (4 studies)	Serious ^d	Not serious	Not serious	Serious ^e	None	⊕⊕○○ LOW	16/478 (3.3%)	5/469 (1.1%)	RR, 2.91 (1.12-7.56)	20 more per 1,000 (from 1 more to 70 more)
Major bleeding (< 100% unprovoked)—DOAC intervention (follow-up: range, 7-18 mo; assessed with: ISTH criteria)										
4,208 (3 studies)	Not serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^{c,f}	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	8/2,123 (0.4%)	4/2,085 (0.2%)	RR, 1.97 (0.29- 13.64)	2 more per 1,000 (from 1 fewer to 24 more)
All-cause mortality (follow-up: range, 7-48 mo)										
6,665 (14 studies)	Not serious ^a	Not serious	Not serious	Not serious ^c	None	⊕⊕⊕⊕ HIGH	65/3,352 (1.9%)	77/3,313 (2.3%)	RR, 0.83 (0.58-1.21)	4 fewer per 1,000 (from 10 fewer to 5 more)
All-cause mortality (< 100% unprovoked)—VKA intervention (follow-up: range, 11-48 mo)										
947 (4 studies)	Serious ^d	Not serious	Not serious	Serious ^e	None	⊕⊕○○ LOW	31/478 (6.5%)	32/469 (6.8%)	RR, 0.94 (0.52-1.71)	4 fewer per 1,000 (from 33 fewer to 48 more)
All-cause mortality (< 100% unprovoked)—DOAC intervention (follow-up: range, 7-18 mo)										
4,208 (3 studies)	Not serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^{c,f}	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	8/2,123 (0.4%)	18/2,085 (0.9%)	RR, 0.46 (0.20-1.04)	5 fewer per 1,000 (from 7 fewer to 0 fewer)

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

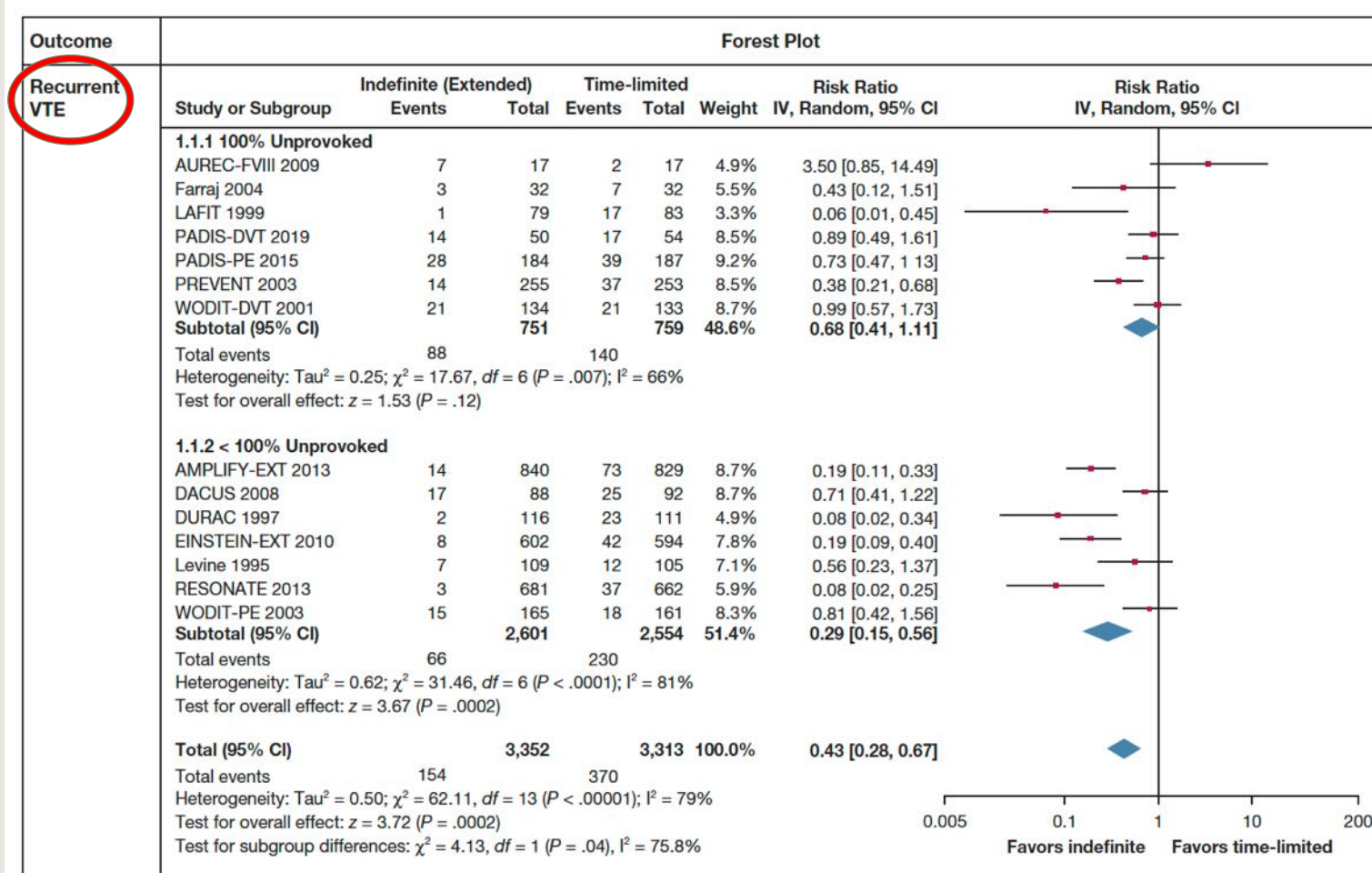
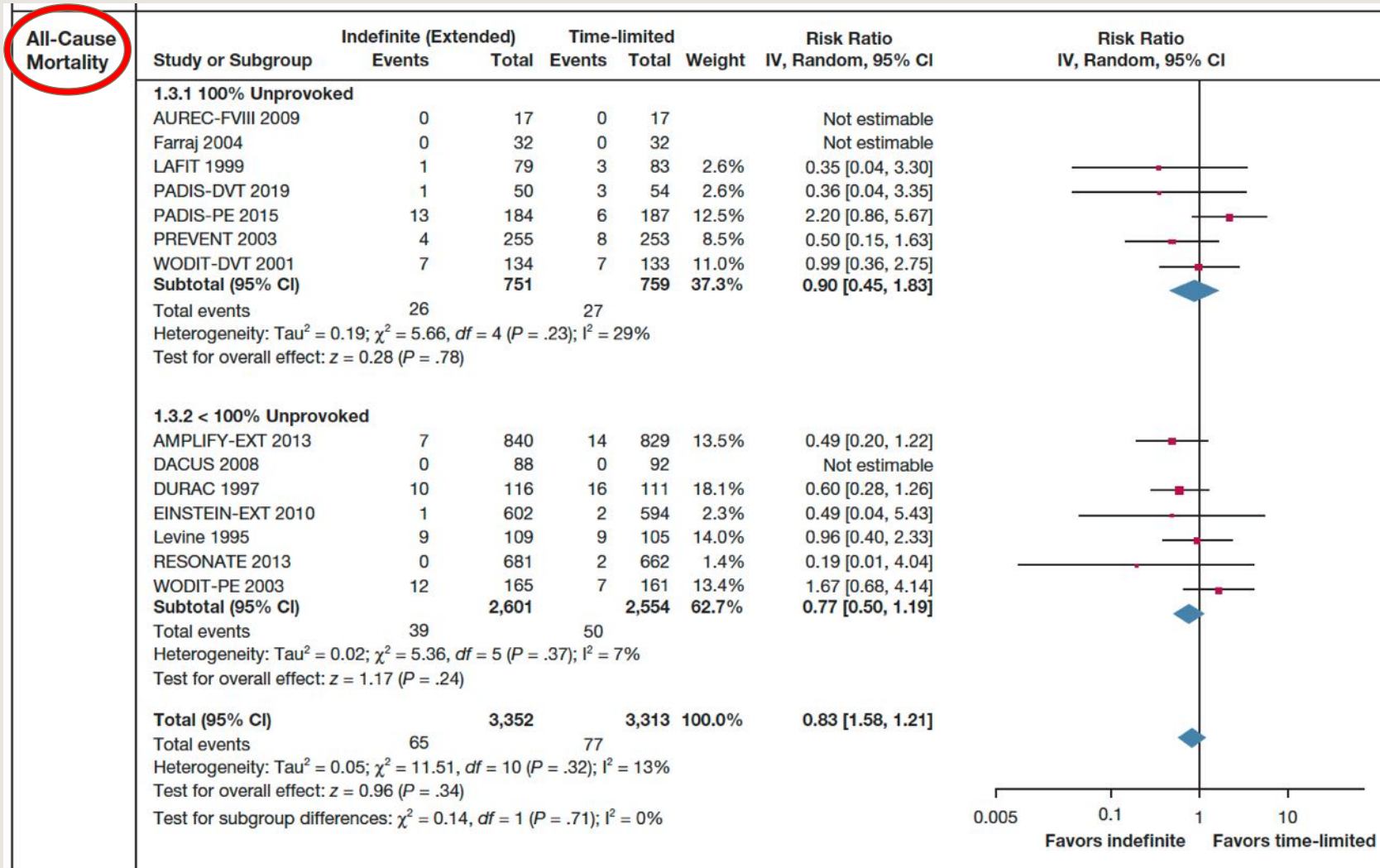
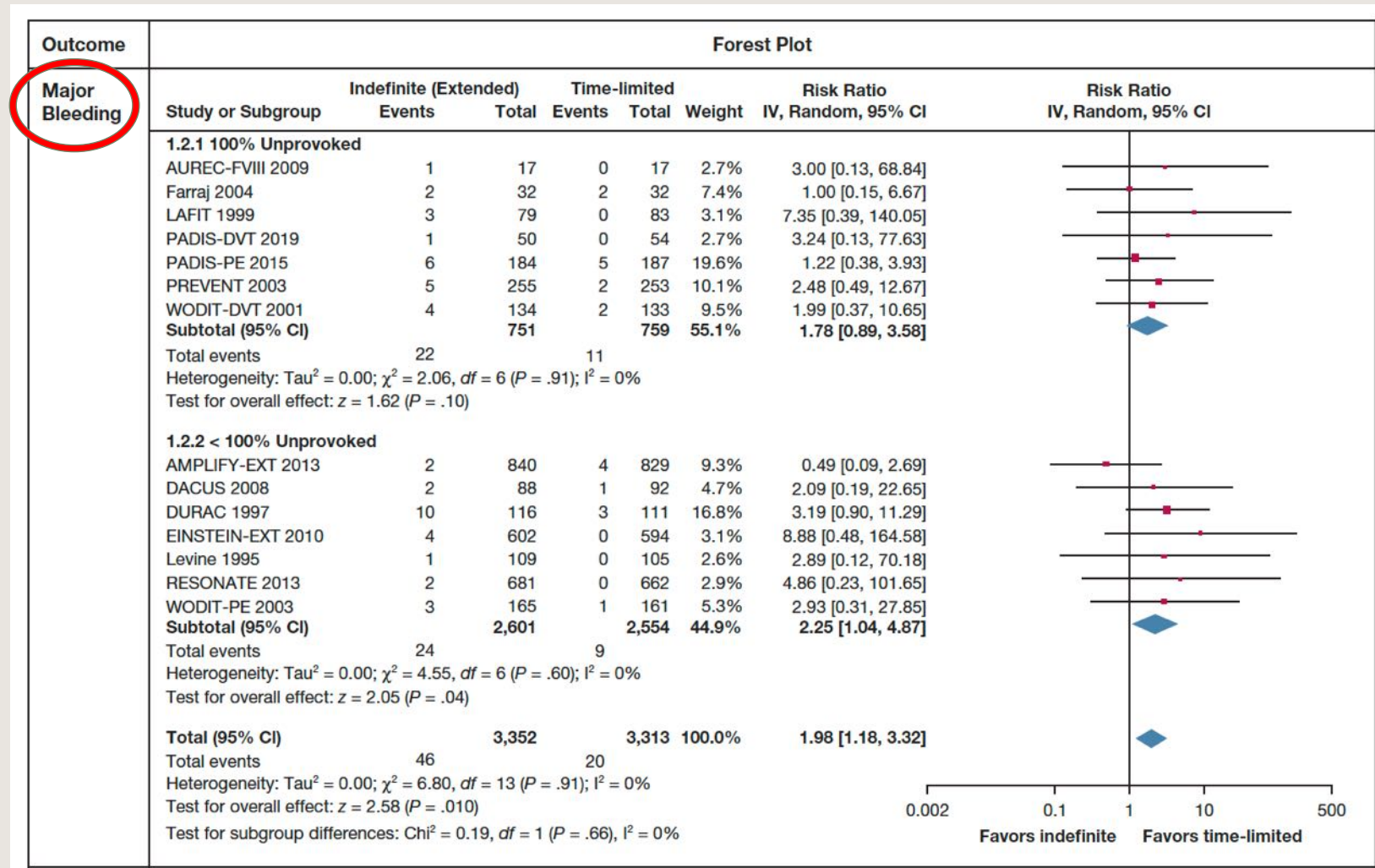


Figure 6 – Forest plot of pooled estimates: extended-phase anticoagulation (indefinite period) vs time-limited anticoagulation for prevention of subsequent provoked or unprovoked VTE. IV = inverse-variance. (Review Manager [RevMan], version 5.3 [Cochrane Collaboration], was used to construct the forest plot.)

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO



DURACIÓN DEL TRATAMIENTO



DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

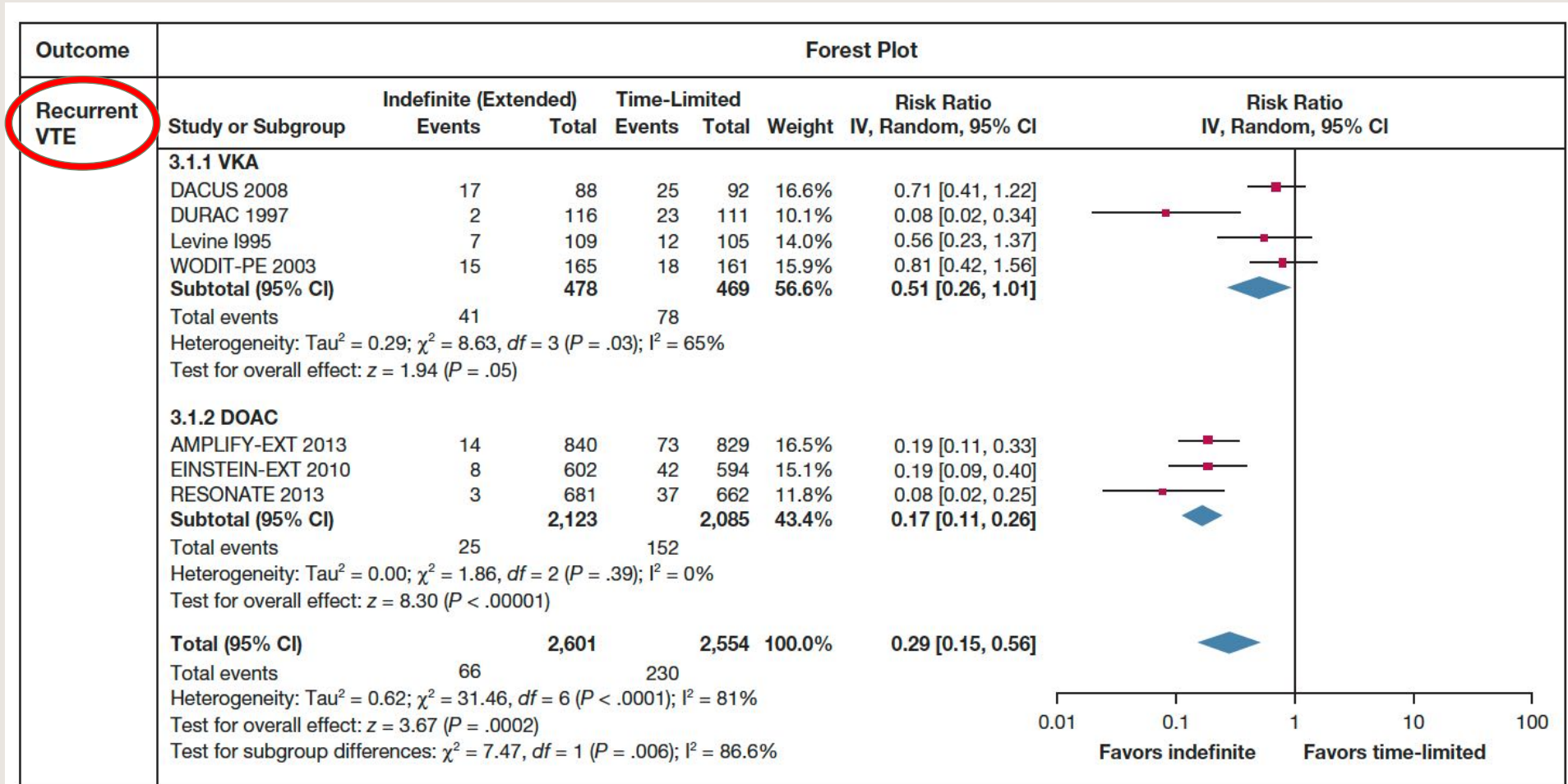
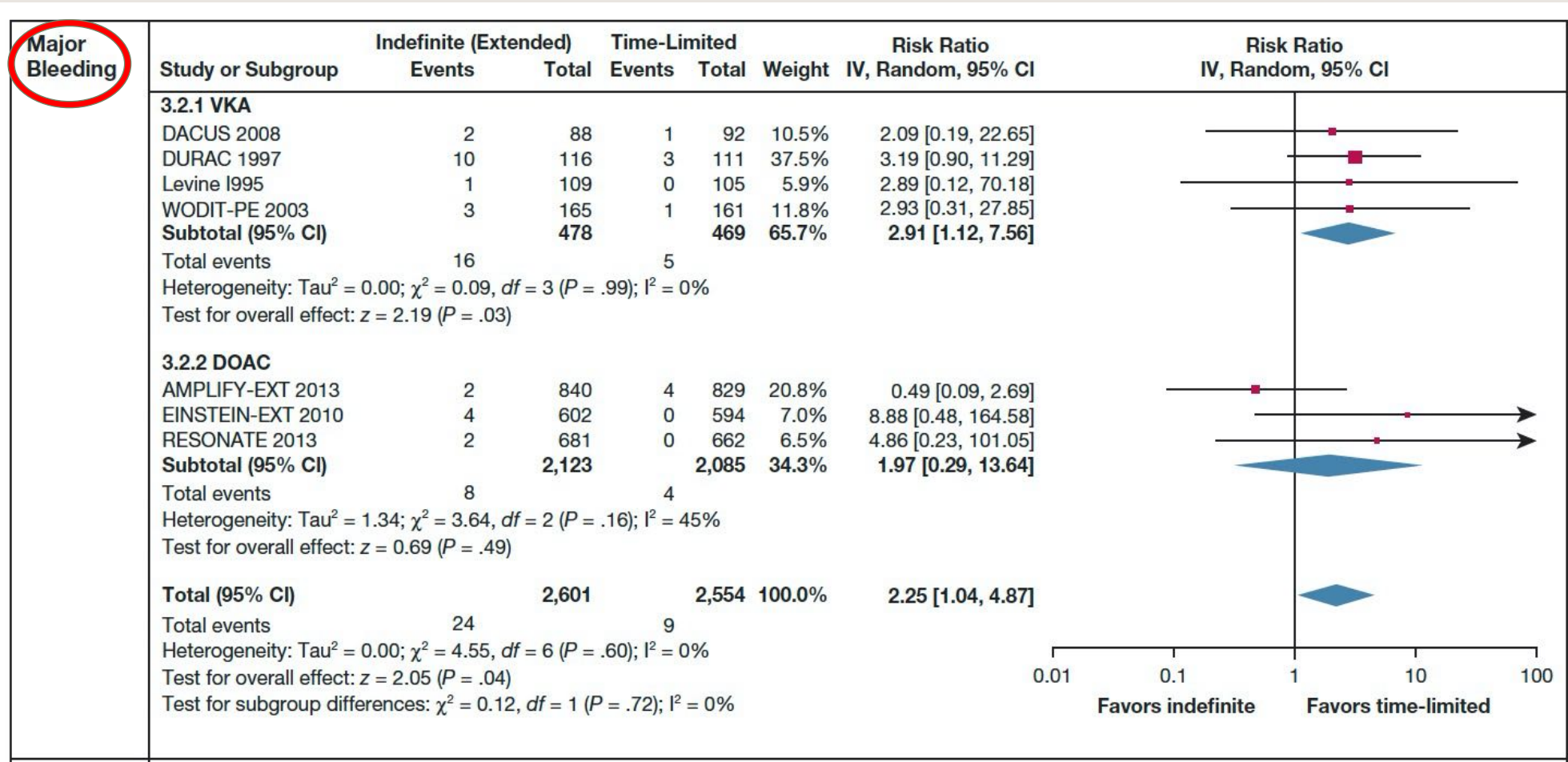
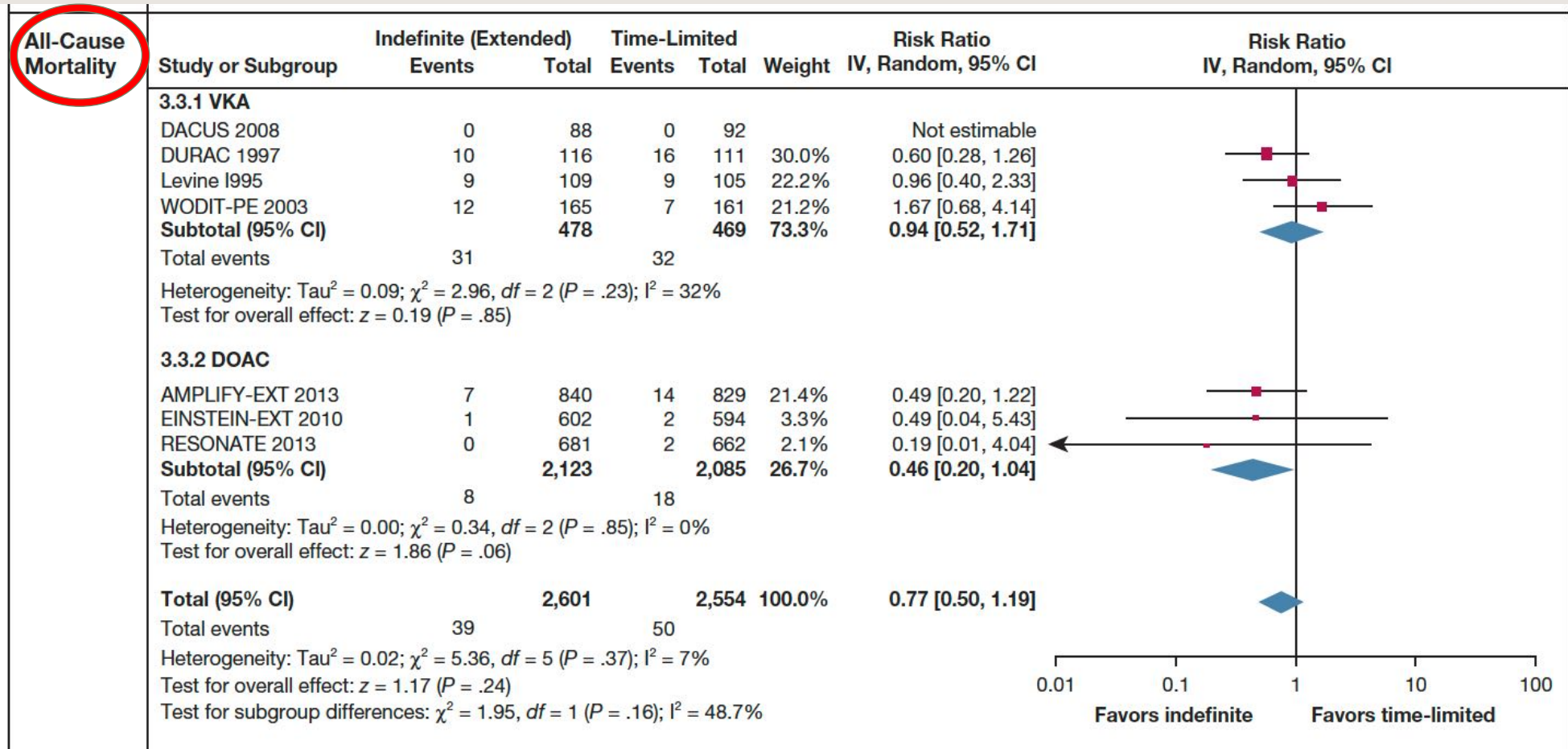


Figure 7 – Forest plot of pooled estimates: extended-phase anticoagulation (indefinite period) vs time-limited anticoagulation for prevention of subsequent provoked or unprovoked VTE: vitamin K antagonist and direct-acting oral anticoagulant subanalyses of studies with < 100% unprovoked study population. DOAC = direct-acting oral anticoagulant; IV = inverse-variance; VKA = vitamin K antagonist. (Review Manager [RevMan], version 5.3 [Cochrane Collaboration], was used to construct the forest plot.)

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO



DURACIÓN DEL TRATAMIENTO



DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

DURACIÓN FASE TRATAMIENTO

En paciente sin contraindicación se *recomienda* fase de tratamiento de 3 meses

Grado 1B

FASE EXTENDIDA

Si factor de riesgo (FR) transitorio mayor se *recomienda* no ofertar fase extendida (FE)

Grado 1B

Si FR transitorio menor se *sugiere* no ofertar FE

Grado 2B

Si no provocado o provocado por FR persistente se *recomienda* ofertar FE con un ACOD

Grado 1B

Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH

C. KEARON,* W. AGENO,† S. C. CANNegiETER,‡ B. COSMI,§ G.-J. GEERSING¶ and P. A. KYRLE,**
FOR THE SUBCOMMITTEES ON CONTROL OF ANTICOAGULATION, AND PREDICTIVE AND
DIAGNOSTIC VARIABLES IN THROMBOTIC DISEASE

*McMaster University, Hamilton, ON, Canada; †University of Insubria, Varese, Italy; ‡Leiden University, Leiden, the Netherlands; §University of Bologna, Bologna, Italy; ¶Utrecht University, Utrecht, the Netherlands; and **Medical University of Vienna, Vienna, Austria

J Thromb Haemost 2016; **14**: 1480–3.

ETV provocada

Factor de riesgo transitorio

- Mayor

Actúa en los 3 meses anteriores al diagnóstico

Mitad de riesgo de recurrencia al suspender la anticoagulación

El riesgo del primer episodio se multiplica por 10 veces

Cirugía-anestesia general más de 30 minutos

Hospitalización por causa médica con reposo en cama ≥ 3 días

Cesárea

- Menor

Actúa en los 2 meses anteriores al diagnóstico

Mitad de riesgo de recurrencia al suspender la anticoagulación

El riesgo del primer episodio se multiplica por 3-10 veces

Cirugía-anestesia general menos de 30 minutos

Hospitalización por causa médica < 3 días

Tratamiento con estrógenos

Embarazo o puerperio

Encamado fuera del hospital ≥ 3 días

Lesión en la extremidad con movilidad reducida ≥ 3 días

Factor de riesgo permanente

Cáncer activo

Sin antecedente de tratamiento curativo

Progresión o recurrencia a pesar del tratamiento

En tratamiento

Duplica el riesgo de recurrencia al suspender la anticoagulación

Por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal

ETV no provocada

Factor de riesgo

Ninguno de los anteriores (permanente o persistente)

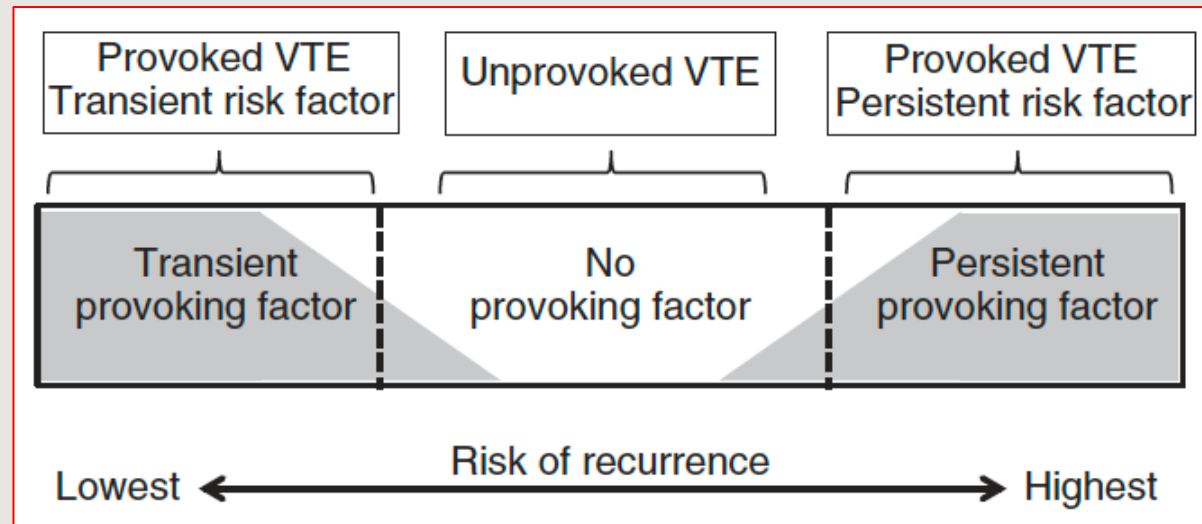
Factores intrínsecos (por ejemplo, edad, sexo, trombofilia) no influyen para considerar un episodio como provocado o no provocado

Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH

C. KEARON,* W. AGENO,† S. C. CANNEGIER,‡ B. COSMI,§ G.-J. GEERSING¶ and P. A. KYRLE,**
FOR THE SUBCOMMITTEES ON CONTROL OF ANTICOAGULATION, AND PREDICTIVE AND
DIAGNOSTIC VARIABLES IN THROMBOTIC DISEASE

*McMaster University, Hamilton, ON, Canada; †University of Insubria, Varese, Italy; ‡Leiden University, Leiden, the Netherlands; §University of Bologna, Bologna, Italy; ¶Utrecht University, Utrecht, the Netherlands; and **Medical University of Vienna, Vienna, Austria

J Thromb Haemost 2016; 14: 1480–3.



LIMITACIONES DE LA CATEGORIZACIÓN

- Dificultades en la categorización de provocado o no provocado (muchas veces **arbitraria**)
- Variaciones en la **reversibilidad** del FR transitorio:
 - Completa (cirugía en paciente sano)
 - Incompleta (ictus)
 - Fluctuante (EII)
- Pueden **coexistir** FR transitorios y permanentes (cirugía en paciente oncológico)
- Presencia de **comorbilidades** (enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas...)
- **Otros factores:** edad, sexo, obesidad, DD elevado...

GRADUACIÓN RIESGO RECURRENCIA

Venous thromboembolism risk categories

VTE risk category	Risk over 1 year	Cumulative risk over 5 years
Low	<3%	<14%
Intermediate	3 to 5%	14 to 30%
High	>5% per year	>30%

ISTH: Pacientes con riesgo < 5% en 1º año o del 15% en 5 años probablemente **no** se benefician de anticoagulación indefinida

J Thromb Haemost. 2010;8:2313-5.

RIESGO DE RECIDIVA TRAS SUSPENDER ANTICOAGULACIÓN

Tabla 2. Incidencia acumulada aproximada de ETV recurrente al suspender la anticoagulación^{13,19}.

Categoría de riesgo	1er año	Años siguientes	5º año	20 años
TVP distal	1,9%	1%/año		
Provocada, factor de riesgo fuerte*	1%	0,5%/año	3%	5%
Provocada, factor de riesgo débil#	5%	2,5%/año	15%	
Provocada recurrente	5-10%	2,5-5%/año		
No provocada	10%	5%/año	30%	40%
No provocada recurrente	15%			80%
Muy alto riesgo	15-20			
Cáncer, trombofilia [¶] fuerte	(¿?)% [§]			

*Cirugía mayor, inmovilización más de tres días.

#Cirugía menor, hospitalización hasta tres días, traumatismo con inmovilización menor de tres días.

[¶]Síndrome antifosfolípido, déficit de antitrombina III, déficits combinados.

[§]La recurrencia de ETV sin tratamiento en el cáncer no está bien establecida, interferida por la elevada mortalidad.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda.

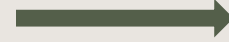
CUÁNDO REALIZAR FASE EXTENDIDA

➤ FACTOR DE RIESGO TRANSITORIO MAYOR



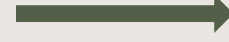
No fase extendida

➤ FACTOR DE RIESGO PERMANENTE



Sí fase extendida

➤ NO PROVOCADO (recidiva)



Sí fase extendida

➤ FACTOR DE RIESGO TRANSITORIO MENOR



- Balance entre el riesgo de recurrencia sin FE y riesgo de sangrado con FE muy equilibrado (ACCP)
- ACCP sugiere no FE
- Otras guías (ESC) sugieren hacer FE

➤ NO PROVOCADO (1º episodio)



- Con la evidencia actual ofrecer FE en primer episodio de ETV no provocada es la decisión más frecuente y difícil (ACCP)
- Los métodos actuales para evaluar el riesgo de recidiva sin FE y el riesgo de hemorragia con FE son imperfectos (ACCP)

FACTORES A CONSIDERAR PARA DECIDIR FE

- FACTORES DE RIESGO DE ETV PERMANENTES:
 - Edad
 - Sexo
 - Obesidad
 - Inmovilización
 - Trombofilia
 - Síndrome postrombótico
- DÍMERO-D
- FORMA DE PRESENTACIÓN:
 - EP frente a TVP
 - TVP distal
- RESERVA CARDIOPULMONAR
- RIESGO DE SANGRADO
- PREFERENCIAS DEL PACIENTE Y EXPECTATIVA DE VIDA
- TIPO DE ANTICOAGULANTE: AVK frente a ACOD

ETV: RIESGO DE RECURRENCIA

➤ **EDAD:**

- Riesgo primer episodio: x 2 en cada década a partir de 50 años
- Riesgo recurrencia: Aumenta 20% cada década

➤ **SEXO MASCULINO:**

- Mayor riesgo 1º episodio ETV (1.2 veces)
- Mayor riesgo recurrencia durante tratamiento (1.5 veces)
- Mayor riesgo recidiva tras suspensión en ETV no provocada (1.8-4.7 veces)

ETV: RIESGO DE RECURRENCIA

➤ **OBESIDAD:**

- Relación lineal sobrepeso y riesgo recurrencia: 4% por cada punto de IMC
- Un IMC > 30: Riesgo de recurrencia de 60% a los 4 años
- IMC > 30 duplica riesgo recurrencia

➤ **FORMA DE PRESENTACIÓN:**

- La recurrencia tiende a ser de la misma manera que el episodio inicial (2/3 EP y 3/4 TVP)
- Riesgo fallecimiento: 2-4 veces mayor por EP que por TVP
- TVP distal: Riesgo EP 0.5-1.6%; Riesgo recurrencia 1 año 1.9%

ETV: RIESGO DE RECURRENCIA

➤ **INMOVILIDAD:**

- Enfermedad neurológica con parálisis de miembro > riesgo
- Inmovilidad por otras causas: no bien estudiada

➤ **TROMBOFILIA:**

- Sólo se tienen en cuenta déficits más fuertemente asociados a ETV: déficit AT-III, homocigotos F V Leyden y Mutación F II, sd antifosfolípido y déficits combinados

➤ **SD POSTROMBÓTICO:**

- Aparece en un 30-50% de TVP a lo largo de los años
- F.R. para ETV recurrente, sobre todo en mujeres

ETV: RIESGO DE RECURRENCIA

➤ **DÍMERO-D:**

- DD a los 3 meses: recurrencia de 27% al año
- En no provocada o FR menor: DD negativo en 3 meses, riesgo recurrencia bajo (3% por año); DD positivo mayor incidencia (8.8% por año)
- Recidiva de ETV no provocada con DD negativo al mes en mujeres 5.4% anual (similar a FR menor); en varones 9.7% anual

➤ **RESERVA CARDIOPULMONAR:**

- Capacidad del sistema vascular pulmonar de alojar émbolo pequeño sin IR ni inestabilidad hemodinámica
- No bien estudiado y bajo grado de evidencia

ETV: RIESGO DE RECURRENCIA

➤ **PREFERENCIAS DEL PACIENTE:**

- Información clara sobre enfermedad, tratamiento y complicaciones
- Adaptar información a la situación individual y nivel cultural
- Tipo de vida
- Límite ético: no descargar la responsabilidad por entero sobre paciente

➤ **CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE:**

- Calidad de vida
- Expectativas de vida

ETV: RIESGO DE RECURRENCIA

➤ **TIPO DE ANTICOAGULANTE: ACOD vs AVK**

- Eficacia similar
- Riesgo hemorragias graves: 40% menor
- Riesgo hemorragias intracraneales: 60-65% menor
- Riesgo de muerte por hemorragia: 64% menor
- Dosis bajas de ACOD son eficaces

ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE RECIDIVA

Tabla 5. Escala de predicción de recidiva HERDOO2⁵⁰.

Variables*	Puntuación
Hiperpigmentación de miembros inferiores	1
Edema en miembros inferiores	1
Rubefacción de miembros inferiores	1
Dímero D $\geq 250 \mu\text{g/L}$ [#]	1
Índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	1
Edad ≥ 65 años	1
TOTAL	0-6

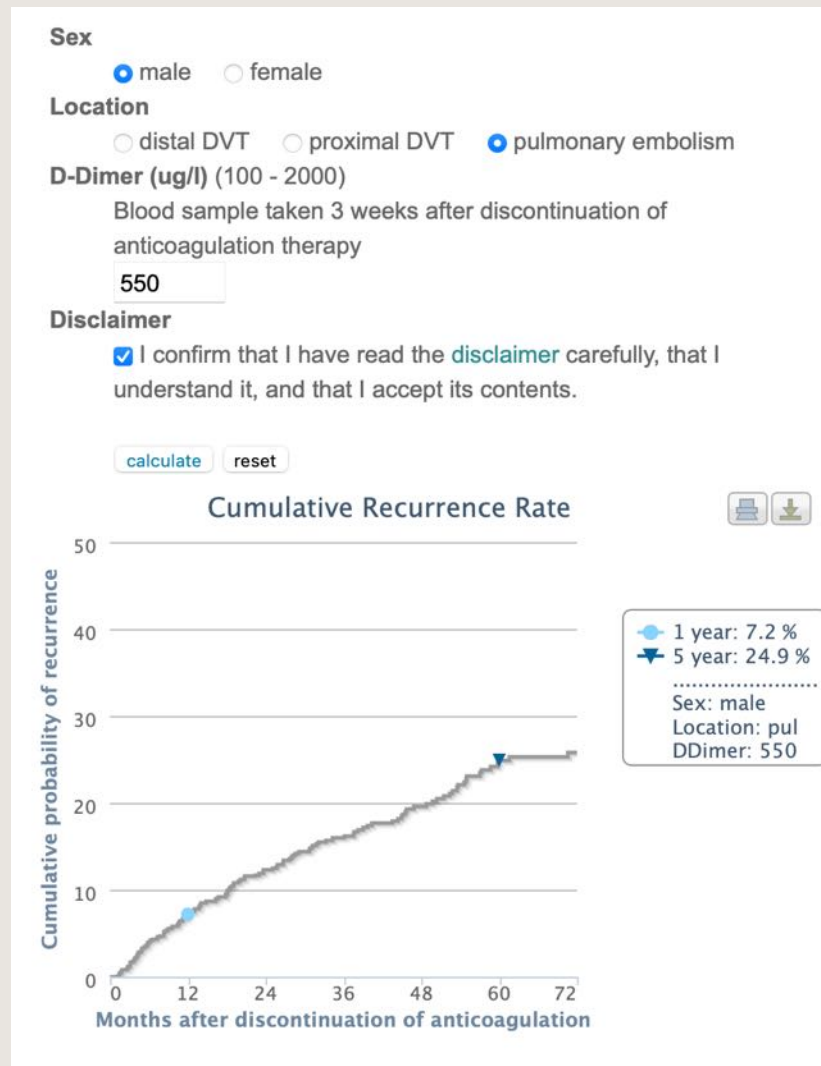
*Evaluadas a los seis meses de iniciar el tratamiento anticoagulante.

#La cuantificación del dímero D se debe realizar durante el tratamiento anticoagulante.

HERDOO2

- Varones: todos alto riesgo (13% recidiva anual)
- Mujeres ≥ 2 : Alto riesgo (14% anual)
- Mujeres < 2 : Bajo riesgo (1.6% anual)

ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE RECIDIVA



ESCALA DE VIENA

- DD (ELISA; positivo >100): Valor continuo
- Riesgo recidiva: valor cuantitativo continuo.
- Calculadora *On-line*:

<https://cemsiiis.meduniwien.ac.at/en/kb/scienceresearch/software/clinical-software/recurrent-vte/>

ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE RECIDIVA

Tabla 7. Escala de predicción DASH⁷⁴.

Variable	Puntuación
Dímero D elevado*	2
Edad <50 años	1
Sexo masculino	1
Episodio de ETV asociado a tratamiento hormonal	-2
TOTAL	-2 a 4
Probabilidad anual de recidiva:	
≤ 1 punto 3,1%.	
2 puntos 6,4%.	
≥ 3 puntos 12,3%.	

*La cuantificación del dímero D se debe realizar tres semanas tras finalizar el tratamiento anticoagulante (mediante técnicas con un valor de positividad $\geq 500 \mu\text{g/L}$).

DASH

- 1818 paciente que habían recibido AVK al menos 3 meses
- ≤ 1 : bajo riesgo (3.1% anual)
- ≥ 2 : alto riesgo (9.3% anual)
- Validada con 827 tratados al menos 3 meses con ACOD o AVK.
- Predicción deficiente para > 65 años

ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE RECIDIVA

Tabla 8. Características de los pacientes con ETV no provocada incluidos en las diferentes escalas de predicción⁷⁹.

Ausencia de:	HERDOO2	Viena	DASH	DAMOVES
Cáncer	X	X	X	X
Traumatismo previo	X	X	X	X
Yeso/inmovilización	X			
Cirugía	X	X	X	X
Hospitalización	X		X	X
Inmovilización			X	X
Embarazo/puerperio		X	X	X
Estrógenos		X		X
Déficit de antitrombina		X	X	X
Déficit de proteína C		X		X
Déficit de proteína S		X		X
Factor V de Leyden heterocigoto				X
Heterocigoto para protrombina G20210A				X
Anticoagulante lúpico	X	X		X
Anticuerpos anticardiolipina				X
Síndrome antifosfolípido			X	

- Ninguna totalmente válida
- Escasa capacidad discriminante
- Diferentes definiciones de ETV *no provocada*
- Poblaciones heterogéneas

RIESGO DE HEMORRAGIA

- Hemorragia **mayor** (ISHT): Caída > 2 gr Hb, precisa transfusión 2 o más concentrados Hties, hemorragia en lugar crítico, contribuye a la muerte
- Riesgo hemorragia anticoagulación **variable**: 0.45% a 2.7% anual
- **ACOD** menor riesgo AVK (1.12% vs 1.74% anual)
- Factores que **más influyen**: Edad > 65 , Clcreat < 50 , tratamiento antiagregante, Hb < 10 .
- Anticoagulación indefinida: intentar evitar, si es posible, con riesgo hemorrágico superior al **3% anual**

RIESGO DE HEMORRAGIA

Table 2—[Section 2.3, 3] Risk Factors for Bleeding With Anticoagulant Therapy and Estimated Risk of Major Bleeding in Low-, Moderate-, and High-Risk Categories

Risk Factors ^a			
Age > 65 y ¹⁷⁻²⁵			
Age > 75 y ^{17-21,23,25-34}			
Previous bleeding ^{18,24,25,30,33-36}			
Cancer ^{20,24,30,37}			
Metastatic cancer ^{36,38}			
Renal failure ^{18,24,25,28,30,33}			
Liver failure ^{19,21,27,28}			
Thrombocytopenia ^{27,36}			
Previous stroke ^{18,25,27,39}			
Diabetes ^{18,19,28,32,34}			
Anemia ^{18,21,27,30,34}			
Antiplatelet therapy ^{19,27,28,34,40}			
Poor anticoagulant control ^{22,28,35}			
Comorbidity and reduced functional capacity ^{24,28,36}			
Recent surgery ^{21,41,b}			
Frequent falls ²⁷			
Alcohol abuse ^{24,25,27,34}			
<i>CHEST 2012; 141(2)(</i>			
Estimated Absolute Risk of Major Bleeding, %			
Categorization of Risk of Bleeding ^c	<u>Low Risk^d</u> (0 Risk Factors)	<u>Moderate Risk^d</u> (1 Risk Factor)	<u>High Risk^d</u> (≥ 2 Risk Factors)
Anticoagulation 0-3 mo ^e			
Baseline risk (%)	0.6	1.2	4.8
Increased risk (%)	1.0	2.0	8.0
Total risk (%)	1.6 ^e	3.2	12.8 ^f
Anticoagulation after first 3 mo ^g			
Baseline risk (%/y)	0.3 ^h	0.6	≥ 2.5
Increased risk (%/y)	0.5	1.0	≥ 4.0
Total risk (%/y)	0.8 ⁱ	1.6 ⁱ	≥ 6.5

ACCP- AT9

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e419S–e494S

RIESGO DE HEMORRAGIA

Calculator: VTE-BLEED score for risk of bleeding among adults receiving long-term anticoagulation

Risk of major bleeding in the first 6 months following initial 30 days of stable anticoagulation with warfarin or initiation of dabigatran

- ☐ Active cancer? (2)
- ☐ Male with uncontrolled hypertension? (1)
- ☐ Anemia? (1.5)
- ☐ History of bleeding? (1.5)
- ☐ Kidney dysfunction? [creatinine clearance 30 to 60 mL/min]^{*} (1.5)
- ☐ Age 60 years or older? (1.5)

t

VTE-BLEED risk score points	Bleeding risk category	Incidence of major bleeding
<2	Low risk	2.8%
≥2	Elevated risk	12.6%

RIESGO DE HEMORRAGIA

Calculator: Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score in adults

- ☐ Hypertension (1 point)
- ☐ Abnormal liver function (1 point)
- ☐ Abnormal renal function (1 point)
- ☐ Stroke (1 point)
- ☐ Bleeding tendency or predisposition (1 point)
- ☐ Labile INRs in patients taking warfarin (1 point)
- ☐ Elderly: age greater than 65 years (1 point)
- ☐ Drugs: concomitant antiplatelet agents (eg, aspirin, clopidogrel, ticlopidine, nonsteroidal antiinflammatory agents) (1 point)
- ☐ Drugs: concomitant excess alcohol use (1 point)

HAS-BLED

al criteria point count:

Solo validado para 6 primeros meses

0 points:	1.13 bleeds per 100 patient-years
1 point:	1.02 bleeds per 100 patient-years
2 points:	1.88 bleeds per 100 patient-years
3 points:	3.74 bleeds per 100 patient-years
4 points:	8.70 bleeds per 100 patient-years
5 to 9 points:	Insufficient data

Table 3. Estimates for the decrease in recurrent VTE, increase in major bleeding, and associated deaths with 5 years of extended anticoagulation vs no anticoagulation in patients with different combinations of recurrent VTE and bleeding risk

Recurrence risk group		Bleeding risk category					
		Low		Intermediate		High	
Surgical	VTE	↓2.6 (0.1 fatal)	+0.2 (fatal)	↓2.6 (0.1 fatal)	+0.4 (fatal)	↓2.6 (0.1 fatal)	+2.1 (fatal)
	Bleeding	↑2.4 (0.3 fatal)		↑4.9 (0.5 fatal)		↑19.6 (2.2 fatal)	
Nonsurgical or unprovoked distal DVT	VTE	↓13.2 (0.5 fatal)	−0.2 (fatal)	↓13.2 (0.5 fatal)	+0.0 (fatal)	↓13.2 (0.5 fatal)	+1.7 (fatal)
	Bleeding	↑2.4 (0.3 fatal)		↑4.9 (0.5 fatal)		↑19.6 (2.2 fatal)	
Unprovoked proximal DVT/PE	VTE	↓26.4 (1 fatal)	−0.7 (fatal)	↓26.4 (1 fatal)	−0.5 (fatal)	↓26.4 (1 fatal)	+1.2 (fatal)
	Bleeding	↑2.4 (0.3 fatal)		↑4.9 (0.5 fatal)		↑19.6 (2.2 fatal)	
Second unprovoked proximal DVT/PE	VTE	↓39.6 (1.4 fatal)	−1.1 (fatal)	↓39.6 (1.4 fatal)	−0.9 (fatal)	↓39.6 (1.4 fatal)	+0.6* (fatal)
	Bleeding	↑2.4 (0.3 fatal)		↑4.9 (0.5 fatal)		↑19.6 (2.2 fatal)	

GRADO DE RECOMENDACIÓN



Fuerte a favor (> 1)



Débil a favor (0.5-1)



Fuerte en contra



Débil en contra (0-0.5)

ACCP- AT9

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e419S–e494S

Color coded cells show the estimated net difference in deaths due to VTE and major bleeding. With the ACCP recommendations, for extended anticoagulation, dark green indicates a strong recommendation in favor (>1 lives saved over 5 y), light green indicates a weak recommendation in favor (0.5 to 1.0 lives saved over 5 y), light red indicates a weak recommendation against (0 to 0.5 lives saved over 5 y) and dark red indicates a strong recommendation against (lives lost over 5 y).

*Despite an average estimated increase of +0.6 deaths, a weak recommendation against extended therapy is provided in recognition that the bleeding risk will be lower than the average value in many patients.

Assumptions:

Percentage risk for recurrent VTE without anticoagulation (after 1 and 5 years) in patients with: first VTE provoked by surgery (1%, 3%); first VTE provoked by nonsurgical factor or unprovoked isolated distal DVT (5%, 15%); unprovoked proximal DVT or PE (10%, 30%); 2nd episode of unprovoked VTE (15%, 45%).

Case fatality proportion for an episode of recurrent VTE after stopping anticoagulation: 3.6%.

Reduction in recurrent VTE with anticoagulation: 88%.

Percentage risk for major bleeding without anticoagulation (annual, not including within 3 mo of VTE diagnosis): low (0.3%); moderate (0.6%); high ($\geq 2.5\%$, acknowledging that there is a broad range of risks within this subgroup). See "Influence of bleeding risk on the decision to anticoagulate indefinitely."

Increase in major bleeding with anticoagulation: 2.6 fold risk or a 160% increase. Assuming that use of a DOAC would be associated with two-thirds the risk of major bleeding would only change one recommendation for extended anticoagulation; strong in favor instead of weak in favor for patients with a second unprovoked VTE who had a moderate risk of bleeding.

Case fatality proportion for an episode of major bleeding: 11.3%.

Long-term treatment of venous thromboembolism

Clive Kearon^{1,2} and Susan R. Kahn³

Blood. 2020;135(5):317-325)

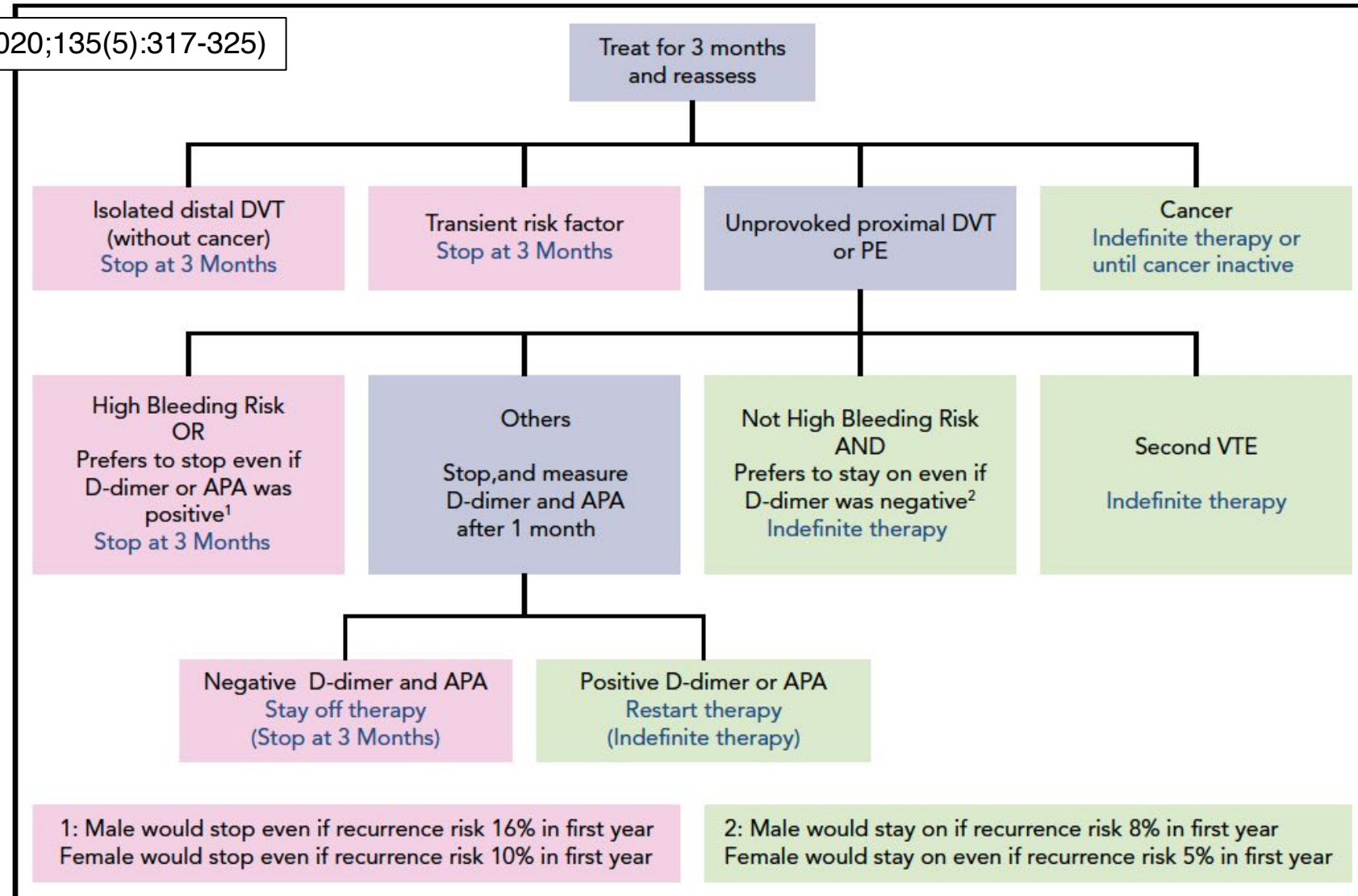
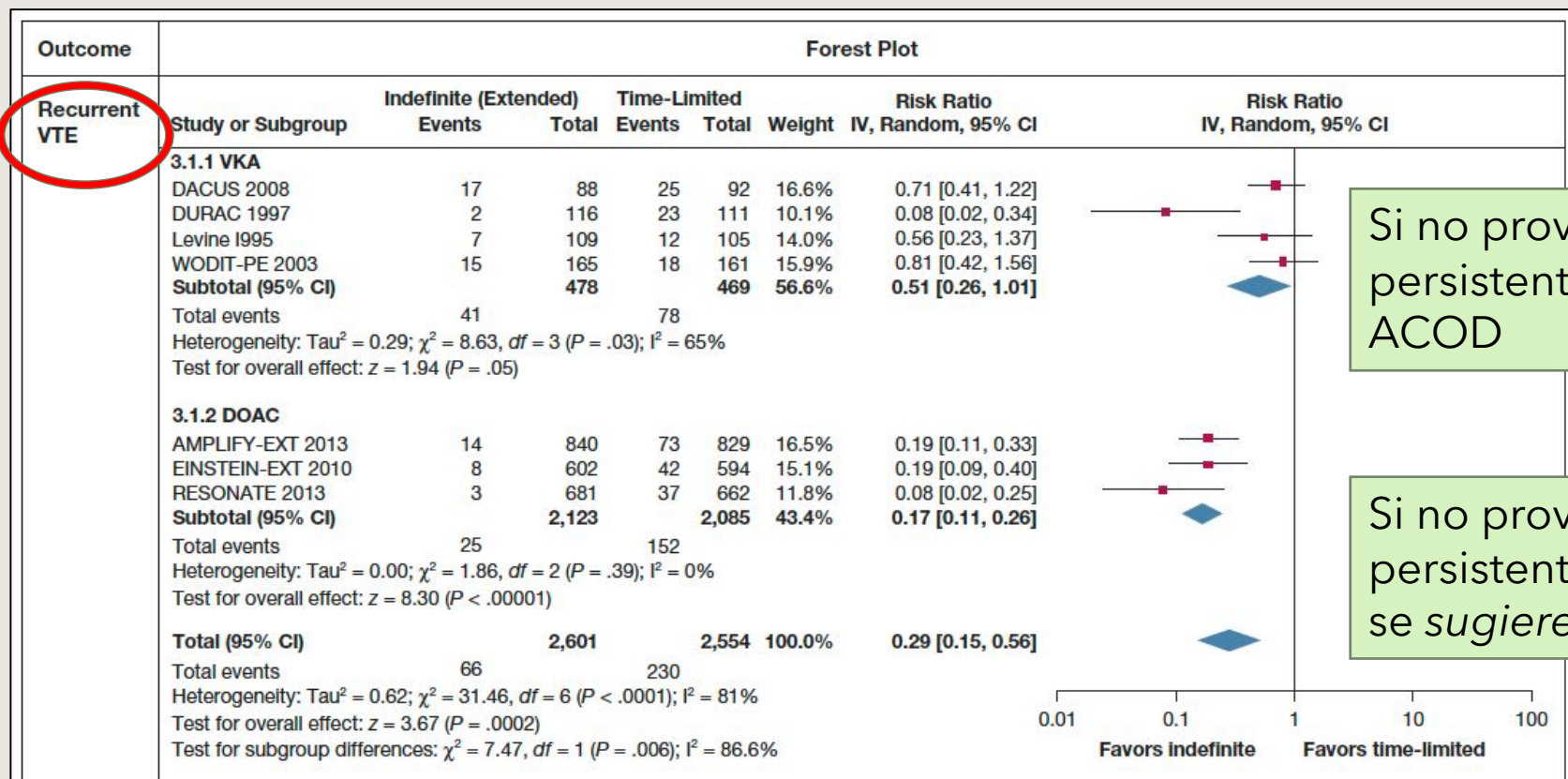


Figure 1. Patients with VTE who should be treated for 3 months or indefinitely (submitted separately). A time-limited course of anticoagulation is usually 3 months, but may be extended to 6 months (eg, DVT involving most proximal veins, PE with moderate right ventricular dysfunction, persistent symptoms, patient not ready to stop).

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

- ¿A *quién* debemos tratar?
- ¿Durante *cuánto* tiempo?
- ¿*Con qué* debemos tratar?

ACODS vs AVK



Si no provocado o provocado por FR persistente se *recomienda* ofertar FE con un ACOD

Grado 1B

Si no provocado o provocado por FR persistente que no puede recibir un ACOD se *sugiere* ofertar FE con AVK

Grado 2B

Figure 7 – Forest plot of pooled estimates: extended-phase anticoagulation (indefinite period) vs time-limited anticoagulation for prevention of subsequent provoked or unprovoked VTE: vitamin K antagonist and direct-acting oral anticoagulant subanalyses of studies with < 100% unprovoked study population. DOAC = direct-acting oral anticoagulant; IV = inverse-variance; VKA = vitamin K antagonist. (Review Manager [RevMan], version 5.3 [Cochrane Collaboration], was used to construct the forest plot.)

DOSIS ACODS

TABLE 18] Evidence Profile: <u>Reduced vs Full Dose of Direct-Acting Oral Anticoagulants in Extended Phase of Treatment for VTE</u>										
Certainty Assessment							No. of Patients (%)		Effect	
Participants (No. of Studies)	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Certainty	Reduced Dose of DOACs	Full Dose of DOACS	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)
Recurrent symptomatic VTE (DVT and fatal or nonfatal PE) (follow-up: 12 mo; assessed with: DVT and fatal or nonfatal PE event)										
3,887 (2 studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^a	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	31/1,967 (1.6%)	27/1,920 (1.4%)	Not estimable	2 more per 1,000 (from 5 fewer to 12 more)
Major or clinically relevant nonmajor bleeding event (follow-up: 12 mo; assessed with: major events [ISTH]; nonmajor events [per individual study criteria])										
3,887 (2 studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^a	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	54/1,967 (2.7%)	71/1,920 (3.7%)	Not estimable	10 fewer per 1,000 (from 18 fewer to 2 more)

En pacientes en FE de anticoagulación se *recomienda* dosis reducidas de ACOD (apixaban 2.5/12h o Rivaroxaban 10 mg/24h)

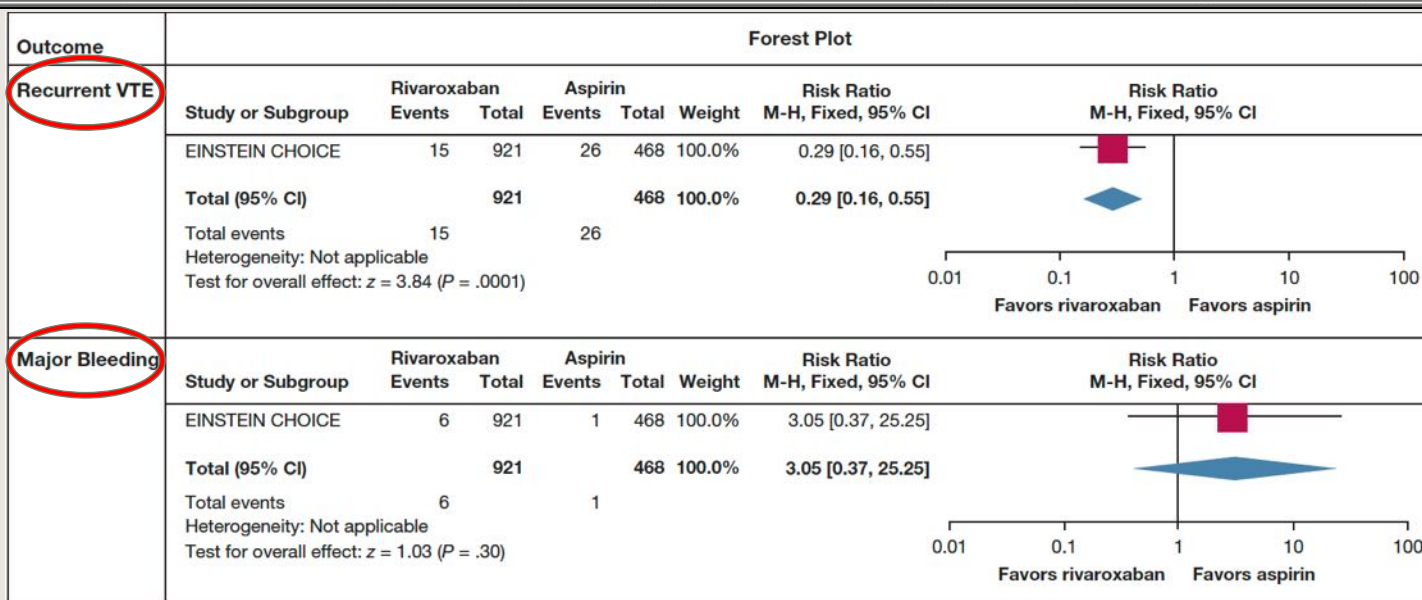
Grado 1C

ACODS vs AAS

Certainty Assessment							No. of Patients (%)		Effect	
Participants (No. of Studies)	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Certainty	Reduced Dose of DOACs	Aspirin or Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)
Recurrent symptomatic VTE (DVT and fatal or nonfatal PE) (follow-up: 12 mo; assessed with: DVT and fatal or nonfatal PE event)										
3,927 (2 studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	⊕⊕⊕⊕ HIGH	31/1967 (1.6%)	123/1960 (6.3%)	Not estimable	46 fewer per 1,000 (from 54 fewer to 34 fewer)
Major or clinically relevant nonmajor bleeding event (follow-up: 12 mo; assessed with: major events [ISTH]; nonmajor events [per individual study criteria])										
3,927 (2 studies)	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^a	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	54/1967 (2.7%)	45/1960 (2.3%)	Not estimable	4 more per 1,000 (from 4 fewer to 18 more)

En pacientes en FE extendida de anticoagulación se *recomienda* dosis reducidas de ACOD sobre AAS o no tratamiento

Grado 1C

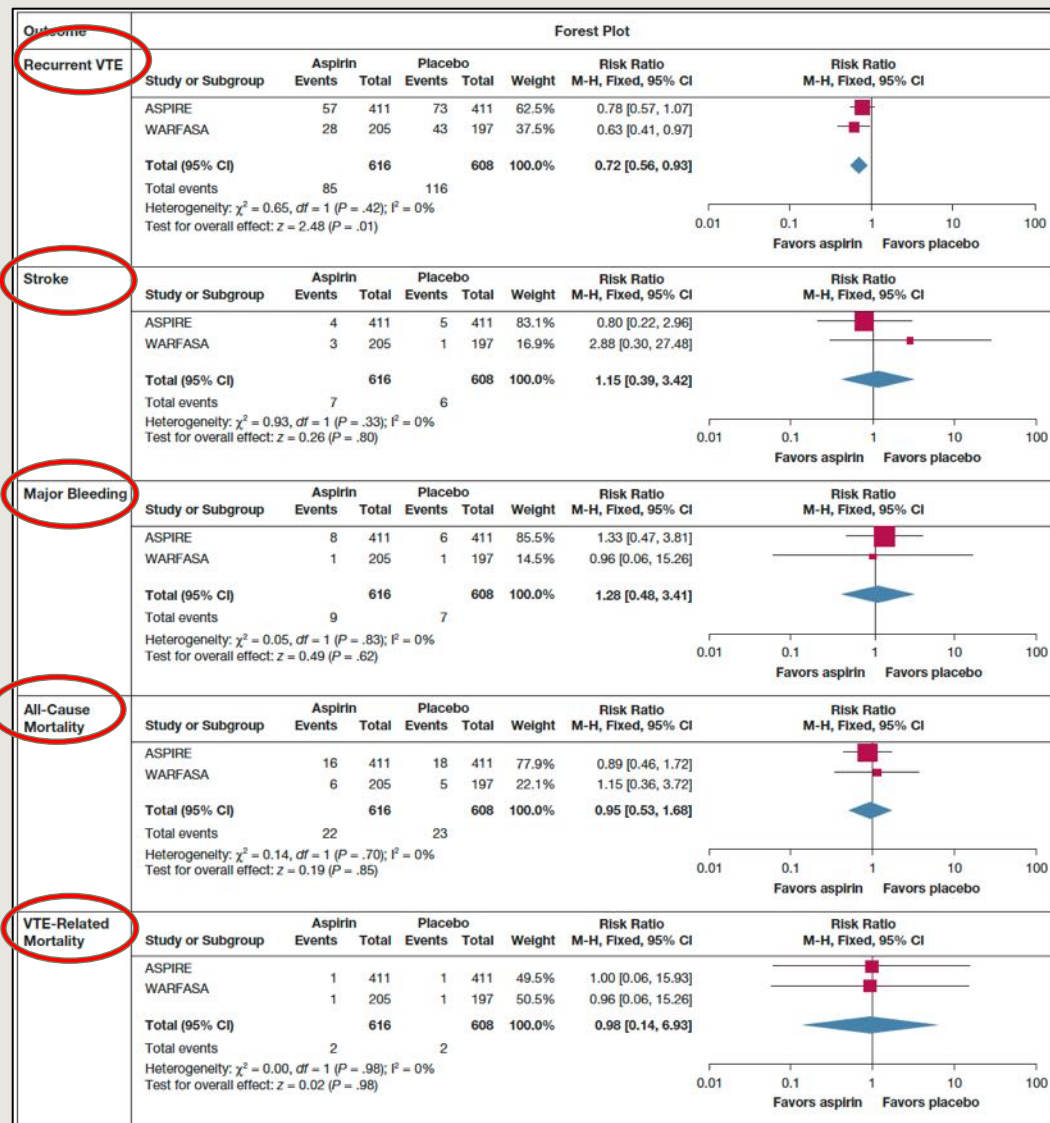


En pacientes en FE extendida de anticoagulación se *recomienda* rivaroxabán sobre AAS

Grado 2B

Figure 8 – Forest plot of pooled estimates: rivaroxaban vs aspirin for extended phase of treatment for VTE. M-H = Mantel-Haenszel. (Review Manager [RevMan], version 5.3 [Cochrane Collaboration], was used to construct the forest plot.)

EVIDENCIA CON AAS



En pacientes con ETV no provocada que detienen el tratamiento anticoagulante se *sugiere* AAS si no contraindicación

Grado 2C

Figure 9 – Forest plot of pooled estimates: aspirin vs placebo for extended phase of treatment for VTE. M-H = Mantel-Haenszel. (Review Manager [RevMan], version 5.3 [Cochrane Collaboration], was used to construct the forest plot.)

TROMBOSIS ASOCIADA A CÁNCER

TABLE 11] Evidence Profile: Direct-Acting Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin for Treatment of VTE in Patients With Cancer

Certainty Assessment							No. of Patients (%)		Effect	
Participants (No. of Studies)	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Certainty	DOACs	LMWH	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)
Recurrent VTE (follow-up: 6 mo; assessed with: standard imaging techniques)										
2,894 (4 studies)	Not serious ^{a,b}	Not serious	Not serious	Not serious	None	⊕⊕⊕⊕ HIGH	75/1,446 (5.2%)	119/1,448 (8.2%)	RR, 0.62 (0.43-0.91)	31 fewer per 1,000 (from 47 fewer to 7 fewer)
Major bleeding (follow-up: 6 mo; assessed with: ISTH or European Medicines Agency definition)										
2,894 (4 studies)	Not serious ^{a,b}	Not serious	Not serious	Serious ^c	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	62/1,446 (4.3%)	48/1,448 (3.3%)	RR, 1.31 (0.83-2.08)	10 more per 1,000 (from 6 fewer to 36 more)

TABLE 10] Evidence Profile: Drug-Specific Direct-Acting Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin for Treatment of VTE in Patients With Cancer

Certainty Assessment							No. of Patients (%)		Effect	
Participants (No. of Studies)	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Certainty	DOACs	LMWH	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)
Major GI bleeding—edoxaban/rivaroxaban vs LMWH (follow-up: range, 6-12 mo)										
1,452 (2 studies)	Not serious ^{a,b}	Not serious	Not serious	Serious ^c	None	⊕⊕⊕○ MODERATE	28/725 (3.9%)	10/727 (1.4%)	RR, 2.81 (1.37-5.74)	25 more per 1,000 (from 5 more to 65 more)
Major GI bleeding—apixaban vs LMWH (follow-up: 6 mo)										
1,442 (2 studies)	Not serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^{c,d}	None	⊕⊕○○ LOW	11/721 (1.5%)	10/721 (1.4%)	RR, 1.11 (0.47-2.58)	2 more per 1,000 (from 7 fewer to 22 more)

En ETV y cáncer se recomienda anti-Xa sobre HBPM para fases de iniciación y tratamiento

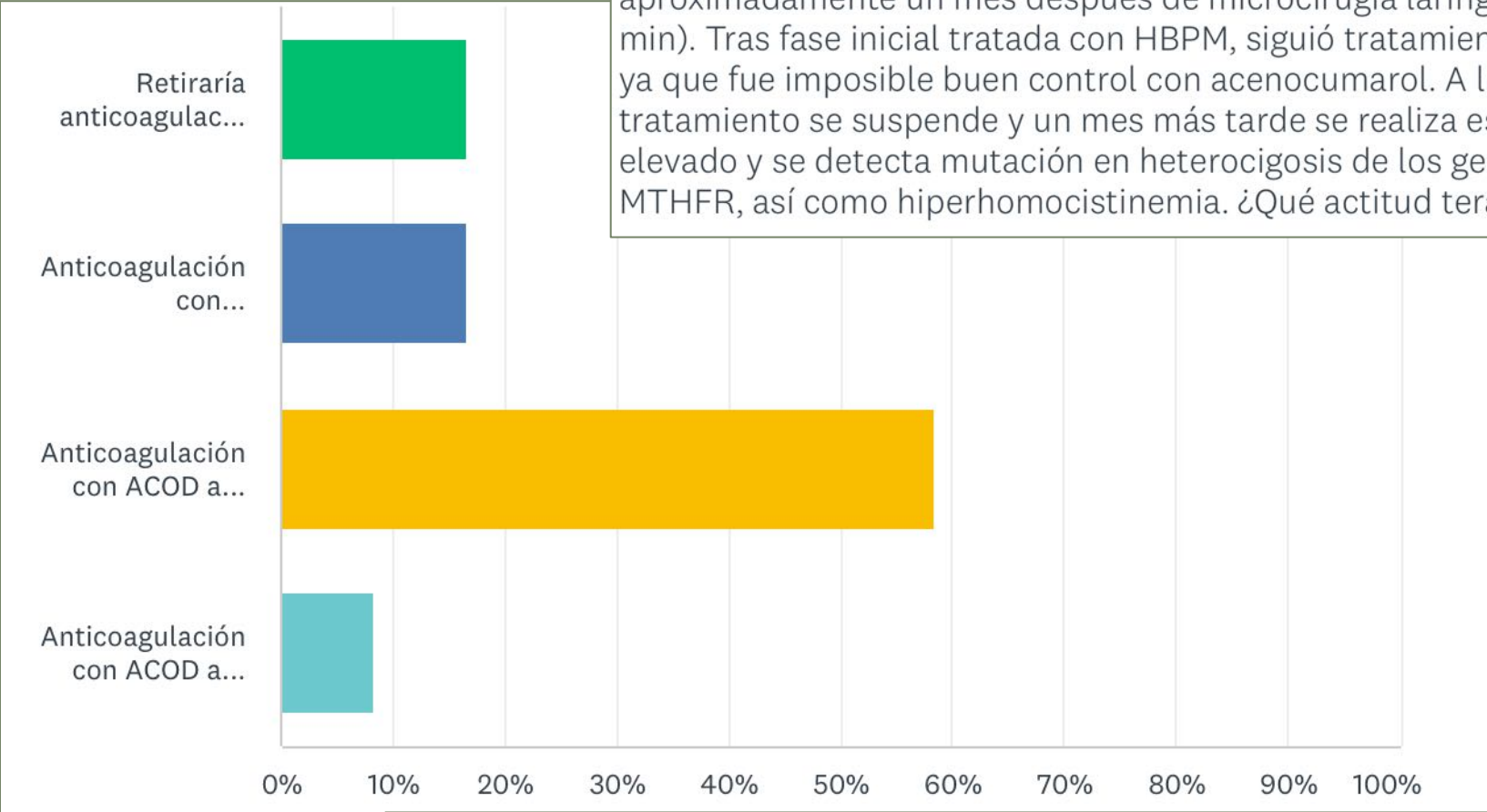
Grado 1B

Cáncer GI: preferible apixaban

CONCLUSIONES

1. Todo paciente con ETV: **3 meses** de tratamiento (considerar 6 meses si gravedad o síntomas persistentes)
2. Si ETV provocada por **FR mayor**: no fase extendida
3. Si **recurrente** o **FR persistente**: si fase extendida
4. Si **FR menor** o primer episodio **no provocada**: individualizar relación beneficio/riesgo
5. Utilizar preferiblemente **ACOD**, tanto para tratamiento (dosis plena) como para fase extendida (dosis reducida)

Varón de 75 años exfumador, con antecedentes de obesidad (IMC 30), dislipemia, DM-2, HTA y sedentarismo. Sufre TEP segmentario aproximadamente un mes después de microcirugía laríngea (sedación, < 30 min). Tras fase inicial tratada con HBPM, siguió tratamiento con rivaroxaban, ya que fue imposible buen control con acenocumarol. A los 3 meses el tratamiento se suspende y un mes más tarde se realiza estudio: el DD está elevado y se detecta mutación en heterocigosis de los genes de F-II y de MTHFR, así como hiperhomocistinemia. ¿Qué actitud terapéutica seguirías?



OPCIONES DE RESPUESTA	RESPUESTAS	
Retiraría anticoagulación, pues se trata de primer episodio de ETV provocado	16,67 %	2
Anticoagulación con acenocumarol de forma indefinida	16,67 %	2
Anticoagulación con ACOD a dosis plenas de forma indefinida	58,33 %	7
Anticoagulación con ACOD a dosis reducida (Rivaroxaban 10/24h o Apixaban 2.5/12h) de forma indefinida	8,33 %	1
TOTAL	12	

BIBLIOGRAFÍA

- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141;e419S-96S.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: First Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-352.
- Scott M. Stevens, Scott C. Woller, Lisa Baumann et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2021; 160(6):e545-e608
- Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14: 1480-3.
- JA Nieto, A. J. Trujillo. Predicción del riesgo de recidiva de ETV y duración del tratamiento anticoagulante. Thrombosis Medicine. Núm 11-2020.
- Caren G. Solomon. Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2022;387:45-57.
- Kearon C, Kahn SR. Long-term treatment of venous thromboembolism. Blood 2020; 135: 317-25.
- Gregory YH Lip, Russell D. Hull, David A Garcia. Selecting adult patients with lower extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism for indefinite anticoagulation. UpToDate.



THE END