



Sociedad Médica de Santiago

Sociedad Chilena de Medicina Interna

150 años al Servicio de la Medicina

# **IX CURSO MEDICINA INTERNA HOSPITALARIA 2019**

## **ASPECTOS PRÁCTICOS DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO**

**Dr. Matías Flamm Zamorano**

*Hospital Félix Bulnes Cerda*



## **SITUACION y EPIDEMIOLOGIA del PROBLEMA**

**Enfermedad tromboembolica (ETE)** está formada por:

- Trombosis Venosa Profunda
- Tromboembolismo Pulmonar

**Incidencia 100 – 130 veces mas en hospitalizados** vs población general

**25%** de todos los eventos ocurre durante o tiene relación con una hospitalización reciente.

**70 y 80% de los TEP** y **50 a 70% de las TVP** sintomáticos hospitalizados son en población MEDICA.

**TEP causa 10%** de las **muer**tes dentro del **hospital**

**>70%** el **diagnóstico nunca** fue sospechado clínicamente.

**ETE es la principal causa de muerte prevenible dentro del hospital**

*Profilaxis de enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados con patología médica, estrechando la brecha entre las guías y la práctica clínica, Rev Med Chile 2011; 139: 1210-1217*



**50 a 80% TVP son asintomáticos**

**50% TVP proximal coexisten con TEP asintomáticas.**

**ETE es FRECUENTE** y produce **COMPLICACIONES** agudas y crónicas.

- síndrome postflebítico y la hipertensión pulmonar crónica,

Generando **DISAPACIDAD** y **altos COSTOS** para el sistema de salud.

Además de la **inmovilización**, la **edad avanzada** y numerosas **comorbilidades** hacen que un porcentaje significativo de los **pacientes médicos hospitalizados** posean un **alto riesgo de ETE**.

La **incidencia de TVP** en pacientes que **no reciben profilaxis** puede llegar a **15%** y la de **TEP a 1,5%**.

Evidencia demuestra que la **profilaxis farmacológica con heparinas es segura y eficaz** (reducciones del riesgo relativo de TVP y TEP de 40 a 70%), **medidas COSTO-EFECTIVAS**.

**POCOS** pacientes **médicos con riesgo reciben profilaxis adecuada**.

- Estudio ENDORSE, sólo 39,5% de 37.356 pacientes médicos vs 58,5% en población quirúrgica.

**Se debe implementar USO SISTEMÁTICO** (guías, protocolos, etc)

*Profilaxis de enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados con patología médica, estrechando la brecha entre las guías y la práctica clínica, Rev Med Chile 2011; 139: 1210-1217*



**Tabla 1. Principales factores de riesgo para enfermedad tromboembólica**

<b>Factores relacionados con el paciente</b>	<b>Factores relacionados a enfermedad</b>
Edad	Insuficiencia cardiaca - IAM
Obesidad	Insuficiencia respiratoria crónica
Paresia-Plejía extremidades inferiores	Inmovilización
Várices-Insuficiencia venosa	Embarazo-puerperio
Trombofilias primarias	Infección severa
Historia previa de ETE (personal/familiar)	Cirugía
	Trauma mayor
	Enfermedad reumatológica activa
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Cáncer-terapia anticancerosa
	Estrógenos
	Síndrome nefrótico
	Accidente vascular encefálico (AVE)
	Ingreso a cuidados Intensivos
	Catéter venoso central (CVC)
	Trastornos mieloproliferativos

*Profilaxis de enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados con patología médica, estrechando la brecha entre las guías y la práctica clínica, Rev Med Chile 2011; 139: 1210-1217*



## QUE PACIENTES (estratificar el riesgo)

**Estimar el RIESGO** convierte una intervención que sea costo-efectiva.

**Ninguna de estrategia ha sido validada en forma prospectiva** (las recomendaciones de profilaxis en pacientes médicos siguen siendo poco específicas).

**75-80%** de los pacientes médicos hospitalizados **posee al menos un factor de riesgo**

- Y grupo importante de ellos **tiene 3 o más factores de riesgo en forma simultánea.**

*Profilaxis de enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados con patología médica, estrechando la brecha entre las guías y la práctica clínica, Rev Med Chile 2011; 139: 1210-1217*



## FACTORES

### Edad

- incidencia aumenta a 10 en 100.000 individuos/año en la población general a 300-500 eventos por 100.000 individuos/año > de 70 años).
- Morbilidades (Insuficiencia cardiaca, cáncer, infecciones severas u otros)
- Hospitalización (inmovilización prolongada, procedimientos invasivos, etc).

**Cancer** (aumenta el riesgo en al menos 6 veces, mayor en tumores cerebrales y adenocarcinomas (páncreas, pulmón, ovario, riñón, colon, estómago y próstata, responsable de 20% de todos los eventos tromboembólicos.

**QMT y HG** aumentar significativamente el riesgo de ETE.

### ACV

- incidencia de TVP en hemiplejia sin tromboprofilaxis puede alcanzar hasta
- el TEP causa el 25% de las muertes precoces después de un ACV

**Colegio Americano de Médicos del Tórax recomienda que pacientes hospitalizados por más de 3 días, mayores de 40 años y que posean algún otro factor de riesgo, sean considerados candidatos para tromboprofilaxis.**



## Tabla 2. Contraindicaciones de profilaxis farmacológica

Sangrado activo o alto riesgo de hemorragia

Recuento de plaquetas  $< 100.00$

Historia de trombocitopenia inducida por heparina (HIT)

Cirugía SNC reciente

AVE hemorrágico (hasta el 3<sup>o</sup> día)

HTA severa no controlada

Hipersensibilidad al medicamento

12 hrs previo a punción lumbar (sólo HBPM)



## **FISIOLOGIA HEMOSTASIA**

***La hemostasia es un proceso dinámico cuyo objetivo es la mantención de la integridad de los vasos sanguíneos y la sangre circulando en fase líquida.***

Una **activación patológica** del proceso, con **generación excesiva de trombina**, inicia el fenómeno de **trombosis formando fibrina con obstrucción del lumen vascular**.



<b>Factor</b>	<b>Sinónimo</b>	<b>Vida media (horas)</b>	<b>Concentración plasmática (ug/mL)</b>	<b>Cromosoma</b>
Factor I	Fibrinógeno	72-120	2000-4000	4
Factor II	Protombina	60-70	100-150	11
Factor V	Proacelerina, factor lábil	12-16	5-10	1
Factor VI	No asignado			
Factor VII	Proconvertina, autoprotombina I	3-6	0-5	13
Factor VIII	Factor antihemofílico A, globulina antihemofílica	8-12	0-1	X
Factor IX	Factor de Chistmas, componente tromboplastinico del plasma. Autotrombina II, factor antihemofílico B	18-24	4-5	X
Factor X	Factor de Stuart-Power, trombocinasa, autotrombina III	30-40	8-10	13
Factor XI	Antecedente tromboplástico del plasma	52	5	4
Factor XII	Factor estabilizante de la fibrina, protransglutamidasa, fibrinasa, fibrinolisasa	4-8	10	1,6
FT	Factor tisular			1
Precalicroína	Factor de Fletcher	35	30-50	4
Cinínogeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald-Williams-Flaujeauc	150	70-90	3

*Adaptado de: Martínez Murillo, C. (2006). Mecanismos de activación de la coagulación.*



La ruptura vascular, el daño endotelial o los accidentes de placa ateromatosa producen **exposición de la matriz subendotelial**

Estimulando la **adhesión plaquetaria mediada por integrina  $\alpha_2\beta_1$  y glicoproteína VI (GP VI) a colágeno y glicoproteína Ib-V-IX a factor von Willebrand (FVW)**. Con esto se origina una **activación plaquetaria con la subsecuente secreción granular y agregación**.

El **tapón plaquetario inicial** provee la **superficie rica en fosfolípidos aniónicos** en donde se ensamblan los complejos macro-moleculares y se efectúan las reacciones enzimáticas que **concluyen en la generación de trombina**.



La **exposición del factor tisular (FT)**, ya sea desde el **subendotelio** o desde **células circulantes** que lo pueden expresar, **activa el Factor VII (FVIIa)**.

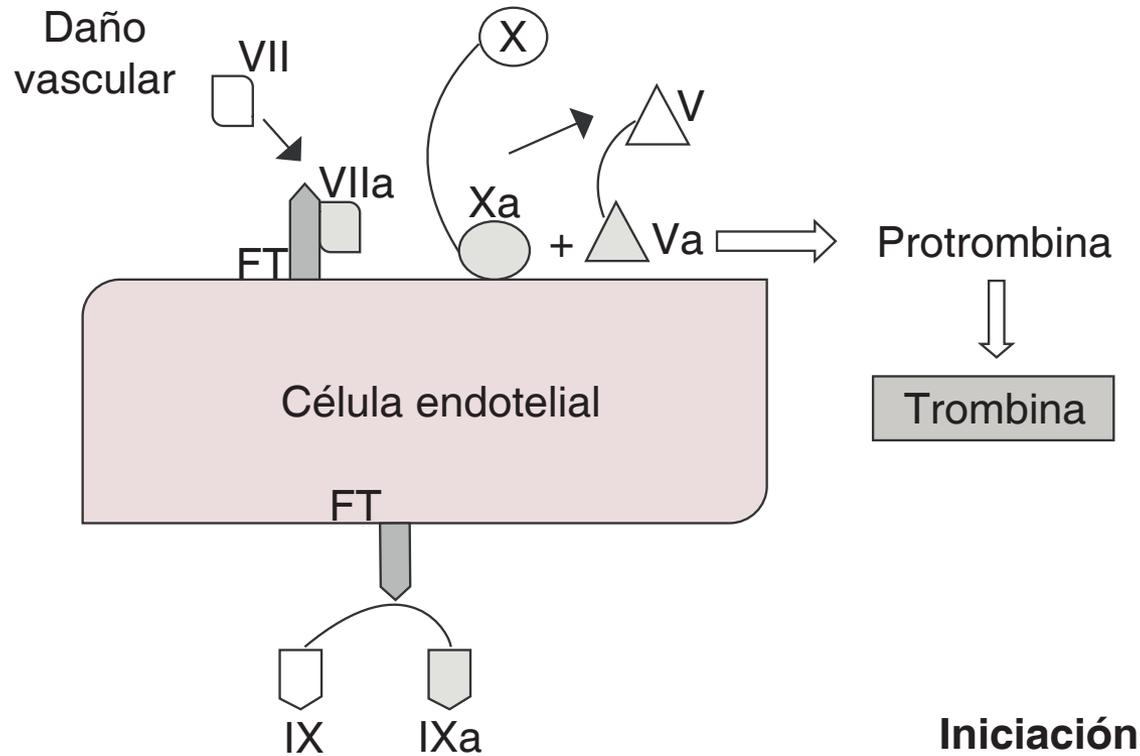
El complejo resultante, **FT/VIIa**, **cataliza la activación de los factores X y IX**. Estos tienen funciones disímiles en la iniciación de la coagulación.

El **FXa interactúa con su cofactor Va sobre superficies fosfolipídicas** formando el **complejo protrombinasa y genera pequeñas cantidades de trombina (IIa)**.

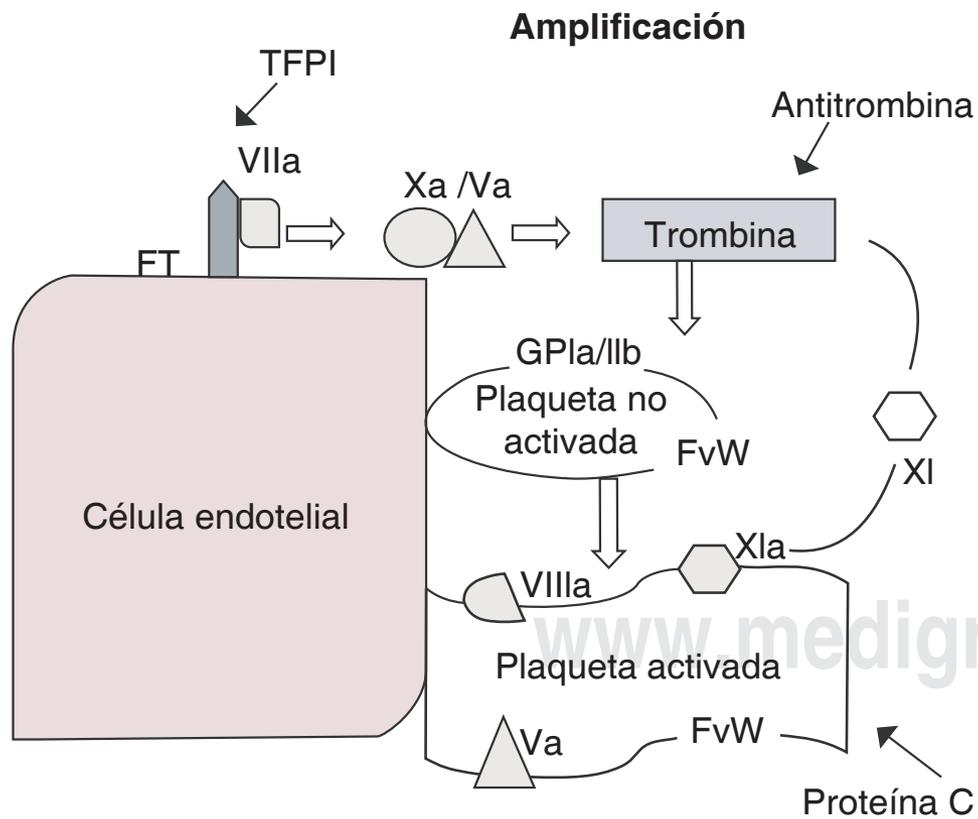
El **IXa**, si bien no está involucrado de manera directa en la iniciación de la coagulación, en caso de daño vascular y formación de tapón plaquetario, **puede difundir hacia la superficie de plaquetas activadas uniéndose a su receptor específico e interactúa con su cofactor, FVIIIa** (formando el **complejo tenasa**) **activando más cantidad de FXa**.

La **trombina generada por el FXa potencia la formación del tapón plaquetario** y, por un proceso de retroalimentación positiva, **activa los factores XI, XIII, VIII y V**.

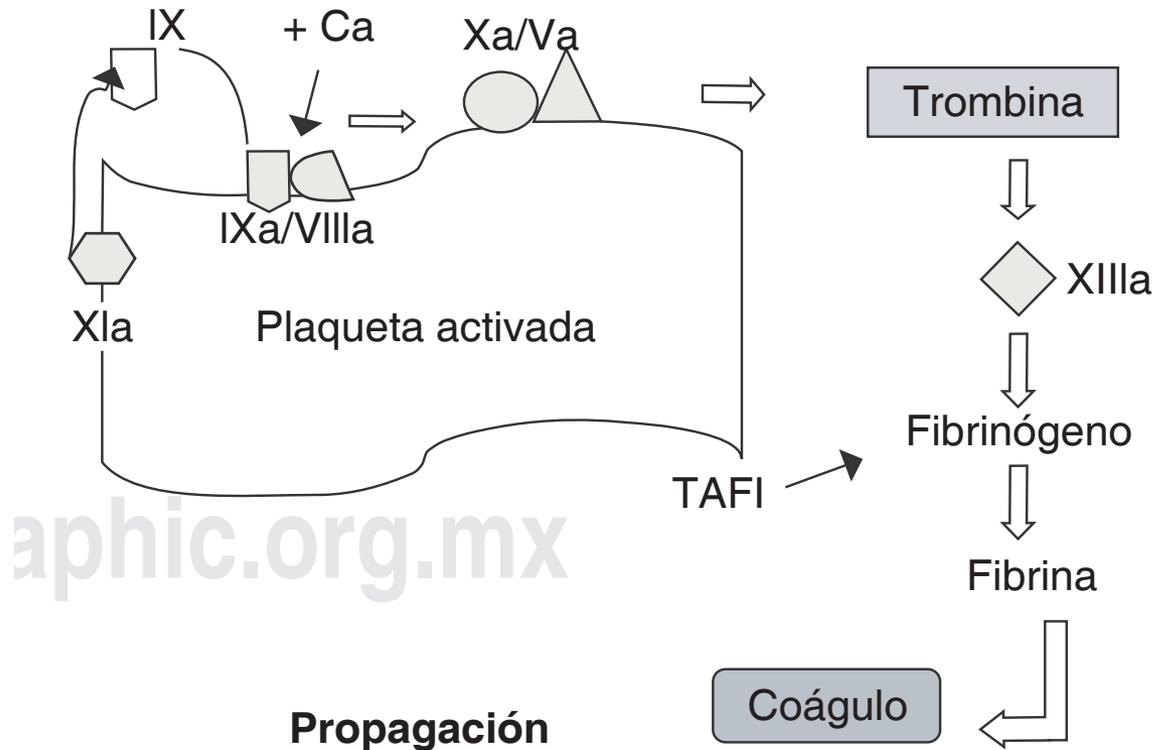
El **sustrato del FXIa es el FIX**, y el **complejo FIXa-VIIIa mantiene la cadena de formación de FXa-FVa**, el que a su vez **gatilla la producción masiva de trombina** con formación del **coágulo de fibrina a partir del fibrinógeno circulante**.



**Figura 1.** Expresión de FT en las superficies celulares. Activación de los factores VII, X y V para la conversión de protrombina en trombina.

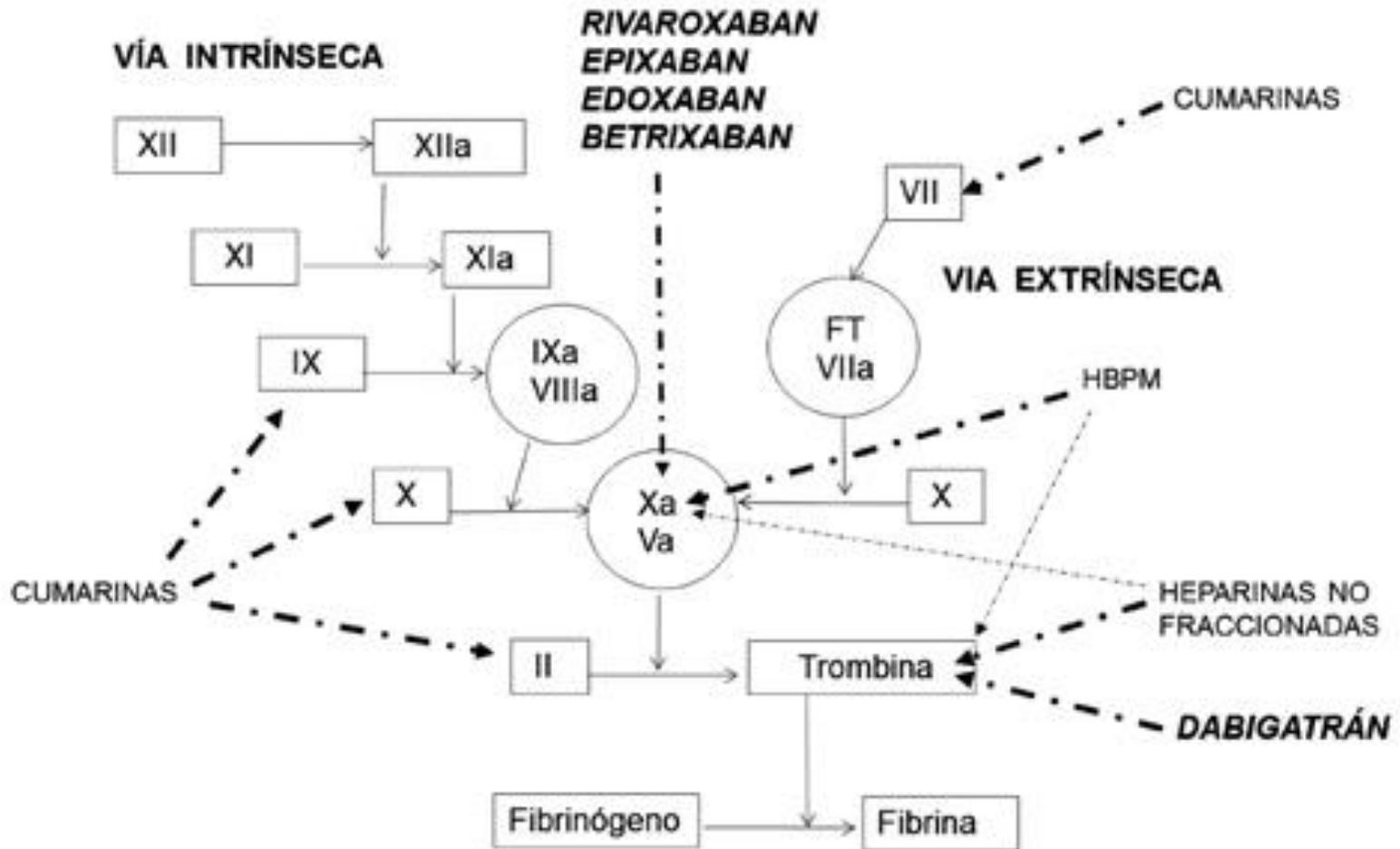


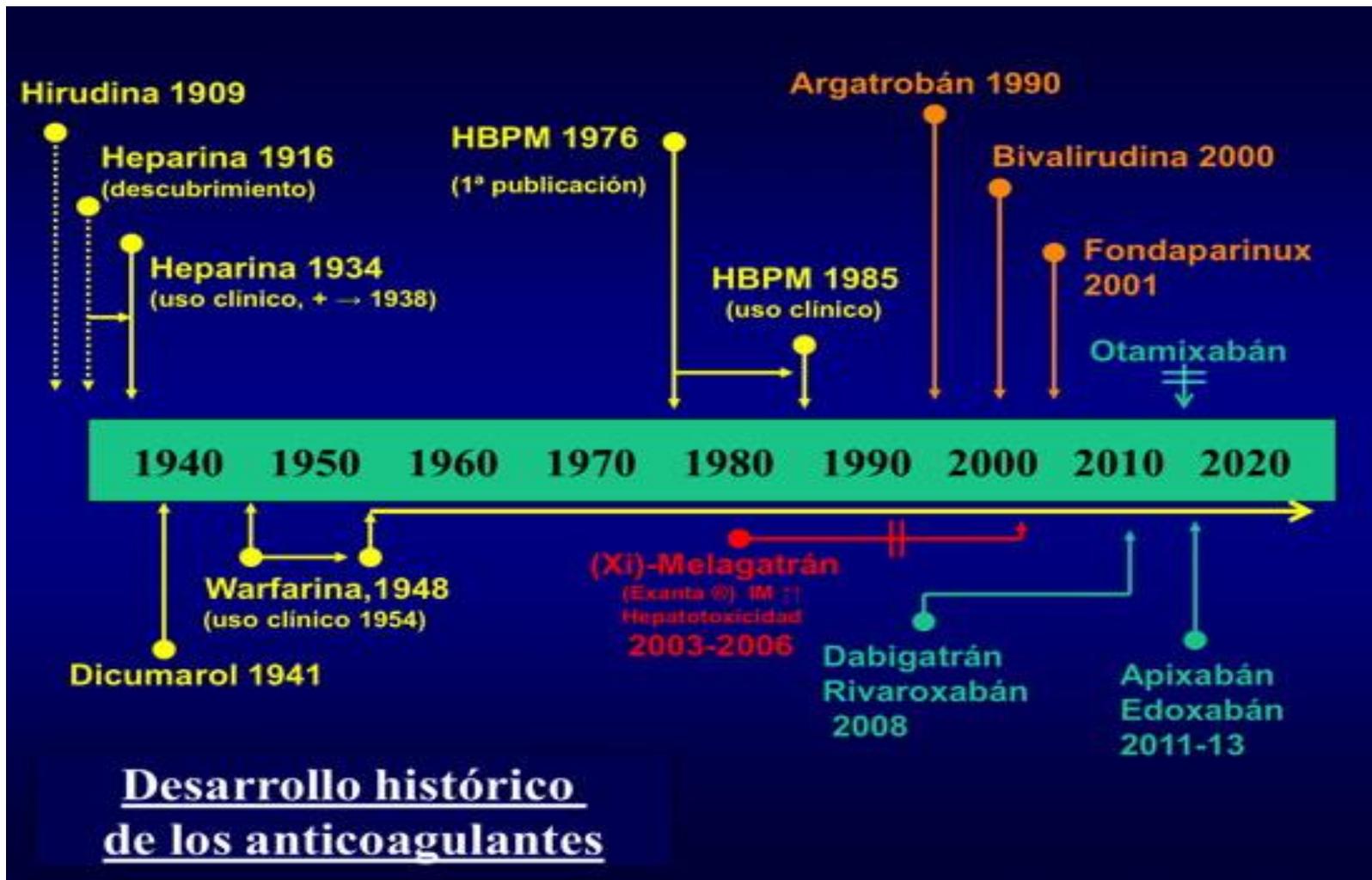
**Figura 2.** Activación plaquetaria por acumulación de trombina, expresando en su superficie factores de coagulación activados y moléculas de adhesión.

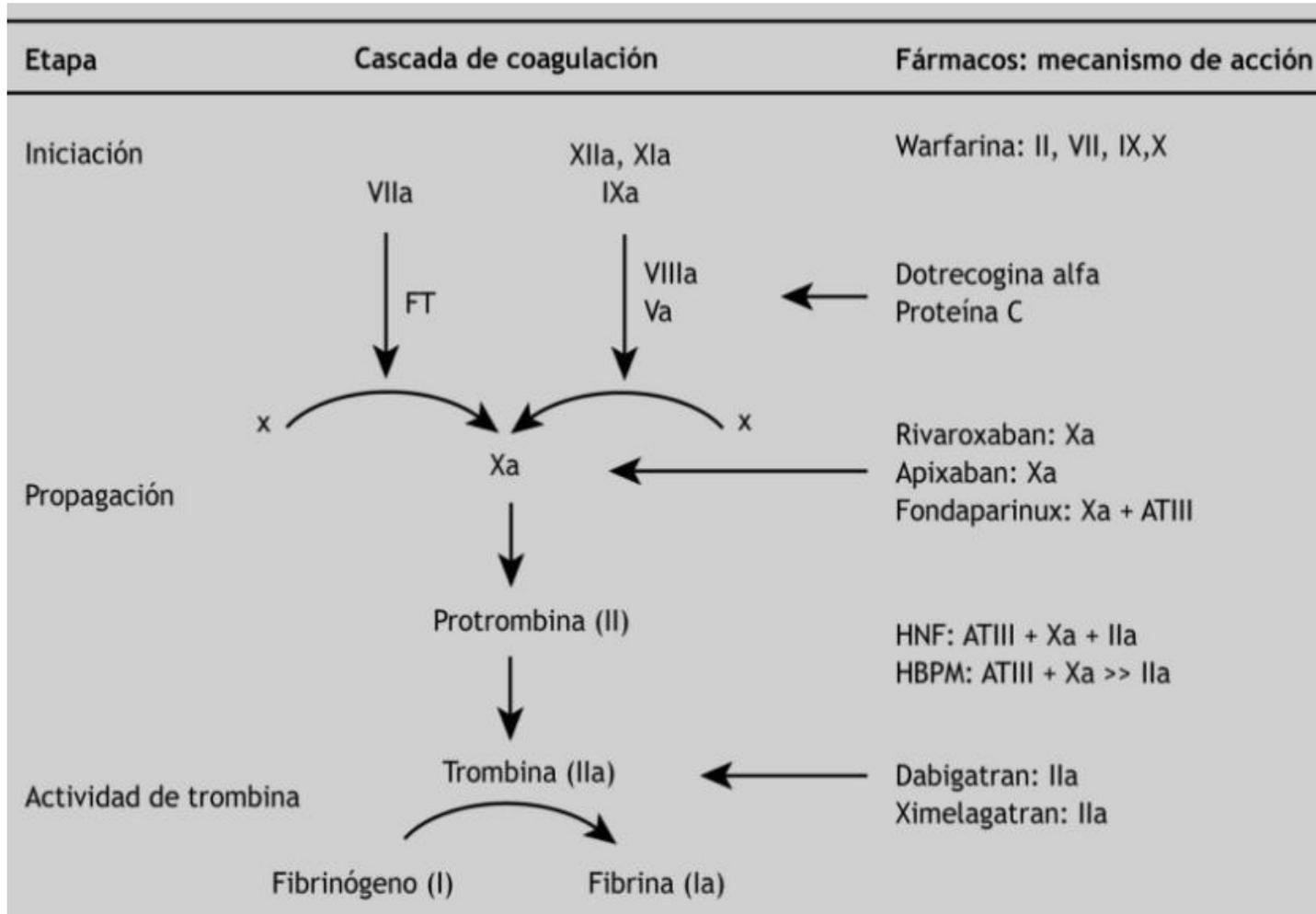


**Figura 3.** En la superficie plaquetaria, el aumento en la conversión de trombina, activa el factor XIII para la formación y estabilidad del coágulo; y a su inhibidor TAFI que limitará la lisis.











## ANTICOAGULANTES y FARMACOLOGIA

**TABLA 4. Diferencias entre la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular**

Característica	Heparina no fraccionada	Heparinas de bajo peso molecular
Actividad	Anti-XIIa, Xia, Ixa, VIIa, antitrombina	Mayoritariamente anti-Xa
Vía de administración	Subcutánea, intravenosa	Subcutánea
Biodisponibilidad (vía s.c.)	10-30% (dosis bajas), 90% (dosis altas)	> 90%
Semivida de eliminación	1,5 h (s.c.), 30 min (i.v.)	4 h
Variabilidad interindividual-intraindividual	Elevada	Mínima
Monitorización	aPTT	No necesaria (anti-Xa)
Eliminación	Hepática y renal	Renal

aPTT: *activated partial thromboplastin time*, "tiempo de tromboplastina parcial activada".



**TABLA 5. Características de las heparinas de bajo peso molecular**

HBPM	Marca <sup>®</sup>	Dosis tratamiento/profilaxis TEV	T <sub>máx.</sub>	Semivida eliminación	Xa/IIa	PM
Bemiparina	Hibor <sup>®</sup>	3.500 U/día 2.500-3.500 U/día	3-4 h	5-6 h	8	3.600
Dalteparina	Fragmin <sup>®</sup>	200 U/kg/día en 1 o 2 dosis 2.500-5.000 U/día	2-4 h	2-5 h	2-3	5.000
Enoxaparina	Clexane <sup>®</sup>	100 U/kg/12 o 24 h 2.000-4.000 U/día	3-4 h	4 h	3,6	4.500
Nadroparina	Fraxiparina <sup>®</sup>	85,5 U/kg/12 h 2.850-5.700 U/día	3-6 h	2-5 h	2,5-4,0	4.300
Tinzaparina	Innohep <sup>®</sup>	- 175 U/kg/día	4-6 h	2-6 h	1,5-2,5	6.500

Datos extraídos de la ficha técnica y de Micromedex<sup>®</sup> Healthcare Series. Vol. 126. Expires 12/2005.

PM: peso molecular; T<sub>máx.</sub>: tiempo de actividad máxima; Xa/IIa: relación de actividad anti-Xa/anti-IIa; TEV: tromboembolia venosa.



Característica	Warfarina	Dabigatran	Rivaroxaban
Blanco de acción	Factores Vitamina K dependientes	Factor IIa (Trombina)	Factor Xa
Biodisponibilidad	100%	3-7%	80%
Tiempo máximo concentraciones	4-5 días	1-2 h	2-3 h
Vida media	40 h	8-17 h	5-9 h
Eliminación renal	No aplica	80%	33%
Interacciones	CYP 2C9/ 1A2/ 3A4	Glicoproteína-P	CYP 3A4 / Glicoproteína-P
Monitorización	TP , INR	Ninguno validado	Ninguno validado
Antídoto	Vitamina K	Ninguno validado	Ninguno validado
Indicaciones aprobadas	Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) y tratamiento o complicaciones tromboembólicas asociadas con FA y prevención secundaria postinfarto agudo del miocardio	Prevención de tromboembolismo venoso postquirúrgico (cirugía de cadera o rodilla) , prevención de embolismo sistémico y accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con FA	Prevención de TEV postquirúrgico en cirugías de cadera o rodilla, prevención de embolismo sistémico y ACV en pacientes con FA, tratamiento para TVP aguda y prevención de recurrencias de tromboembolismo venoso



	<b>Dabigatrán</b>	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Apixabán</b>	<b>Edoxabán</b>
Dosis				
- FA	150 mg BID	20 mg QD	5 mg BID	60 mg QD
- Profilaxis TVP/EP	150 mg BID	10 mg QD	2,5 mg BID	30 mg QD
- Tratamiento de TVP/EP	150 mg BID	15 mg BID por 21 d, luego 20 mg QD	10 mg BID por 7 d, luego 5 mg BID	60 mg QD después de te- rapia inicial con heparina
Peso molecular (Da)	628	436	460	548
Target	II	Xa	Xa	Xa
Biodisponibilidad (%)	6	63-79	66	50
Efecto máximo (h)	1-3	2-4	1-2	1-2
Vida media (h)	12-17	7-13	8-15	9-11
Unión a proteínas (%)	35	95	87	54
Metabolismo	80% renal 20% hepático	1/3 renal 2/3 hepático	25% renal 75% fecal	35% renal 63% hepático
Interacciones	Inhibidores de la gp-P	Inhibidores de CYP3A4 Inhibores de la gp-P	Inhibidores de CYP3A4 Inhibores de la gp-P	Inhibidores de CYP3A4 Inhibores de la gp-P
Indicaciones aprobadas	- Prevención de AVC en FA no valvular - TEV (profilaxis y tratamiento)	- Prevención de AVC en FA no valvular - TEV (profilaxis y tratamiento)	- Prevención de AVC en FA no valvular - TEV (profilaxis y tratamiento)	- Prevención de AVC en FA no valvular - TVE (tratamiento, en Japón también para profilaxis)

\*FA: fibrilación auricular; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar; BID: cada 12 h; QD: una vez al día; gp-P: glicoproteína P; CYP3A4: citocromo P450 3A4; AVC: accidente vascular cerebral; TEV: tromboembolismo venoso.

**Manejo  
perioperatorio  
de pacientes  
con  
tratamiento  
anticoagulante  
crónico - Rev  
Chil Cir  
2018;70(1):84-  
91**



<b>Agente</b>	<b>Idarucizumab (Boehringer Ingelheim)</b>	<b>Andexanet (Portola Pharmaceuticals)</b>	<b>Ciraparantag (Perosphere)</b>
Drogas revertidas	Dabigatrán	Inhibidores del FXa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán)	Dabigatrán, inhibidores del FXa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán), fondaparinux, heparina
Estructura	Fragmento de anticuerpo humanizado	FXa recombinante, catalíticamente inactivo	Molécula sintética catiónica
Mecanismo	Unión no competitiva a dabigatrán con una afinidad 350 veces mayor a la trombina	Unión competitiva a los inhibidores del FXa	Unión a través de uniones no covalentes
Forma de administración	5,0 g IV en 2 dosis de 2,5 g IV (separadas por no más de 15 min)	Rivaroxabán o edoxabán: 800 mg IV seguido de 8 mg/Kg por 2 h; apixabán: 400 mg IV seguido de 4 mg/Kg por 2 h	Infusión IV (100-300 mg en estudios clínicos)
Vida media	Bifásica (Inicial 45 min, final 10 h)	5-7 h	1,5 h
Disponibilidad	Aprobado en la mayoría de los países	Aprobado por la FDA y en evaluación por la Agencia Europea de Medicamentos	No enviado aún a agencias regulatorias
Estudios clínicos			
Fase I-II	- Jóvenes sanos, individuos de 65-80 a, individuos de 45-80 a con deterioro de función renal	- Voluntarios sanos de 50-75 a	- Voluntarios sanos
Fase III	- Sangrado no controlado o de riesgo vital y cirugía o procedimiento de urgencia (RE-VERSE AD)	- Sangrado agudo mayor asociado a rivaroxabán, apixabán, edoxabán y enoxaparina (ANNEXA-4)	- No disponibles



Sociedad Médica de Santiago

Sociedad Chilena de Medicina Interna

150 años al Servicio de la Medicina



## **EVIDENCIA y APLICACION PRACTICA**



## **PROFILAXIS MECÁNICA O NO FARMACOLÓGICA**

### **DEAMBULAR**

- Muy recomendada en población **QUIRURGICA**.
- Pero en población **MEDICA** tiene **baja implementación** por condiciones del enfermo como del funcionamiento hospitalario.

### **MEDIAS y DISPOSITIVOS COMPRESION INTERMITENTE**

- Poca evidencia de su utilidad en población **MEDICA**
- Estudio CLOTS 1
  - 2.500 pacientes con ACV isquémico
  - No demostró beneficios medias compresivas (incluso tuvo más úlceras y necrosis cutánea).
  - En población **QUIRURGICA** demostró disminución de incidencia de ETE al menos 50%.

### **CONCLUSION**

**La profilaxis mecánica parece ser una buena alternativa para pacientes de alto riesgo hemorrágico**

**Podría usarse en combinación con medidas farmacológicas en pacientes de muy alto riesgo tromboembólico.**

**La mala adherencia de los pacientes y personal de salud en el uso de medias y dispositivos de compresión intermitente constituyen un elemento a considerar al indicar e implementar este tipo de intervenciones.**



## **Profilaxis farmacológica**

**Han demostrado consistentemente que disminuye la incidencia de ETE en población MEDICA**

Metaanálisis demuestran:

- Reducción en 65% el RR de TVP y 35 - 55% el de TEP (62% en TEP fatal)
- Aumento no significativo de episodios hemorrágicos mayores.
- Reducción del RA en TEP y TEP fatal fue modesta (0,29 y 0,25%).

### **Heparina no fraccionada versus placebo** (metanálisis)

- HNF disminuye el RR de TVP en 67% y el de TEP en 36%.
- No hubo diferencias de mortalidad respecto a placebo.
- HNF en dosis de 5.000 UI tres veces al día versus dos veces al día se asoció a una mayor reducción del riesgo de TVP (73 vs 48%), a expensas de una mayor tasa de sangrados mayores (0,33 vs 0,73).

## **CONCLUSION**

**Podría recomendarse HNF tres veces al día en pacientes de alto riesgo tromboembólico y dos veces al día en aquellos con riesgo bajo-moderado o mayor riesgo hemorrágico.**

*Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med 2007; 146: 278-88.*

*Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. Arch Intern Med 2007; 167: 1476-86.*



## **Heparinas de bajo peso molecular versus placebo** (metaanálisis)

- HBPM disminuyen el riesgo de TVP de 44% y de TEP de 63%
- asociado a un aumento no significativo de eventos hemorrágicos mayores.
- Tampoco hubo reducción en la mortalidad

### **Estudio MEDENOX**

- Comparó dos dosis de enoxaparina (20 y 40 mg al día) contra placebo
- 1.102 pacientes médicos tratados en promedio por 7 días.
- El grupo asignado a 40 mg tuvo una reducción significativa del riesgo relativo de eventos tromboembólicos (TVP y TEP) de 63% (5,5 vs 14,9%).
- No hubo diferencias significativas en mortalidad ni complicaciones hemorrágicas.
- El grupo asignado a 20 mg no tuvo diferencias con el placebo.

### **Estudio PREVENT**

- 3.706 pacientes médicos a recibir dalteparina 5.000 U al día por 14 días o placebo.
- El grupo asignado a dalteparina tuvo una reducción en el RR de ETE en 44% (2,8 vs 5,0%).
- Tampoco hubo diferencias en mortalidad y eventos hemorrágicos.

*Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med 2007; 146: 278-88.*

*Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. Arch Intern Med 2007; 167: 1476-86.*



## Fundaparina versus placebo

### Estudio ARTEMIS

- 849 pacientes médicos
- distribuidos en forma aleatoria a fundaparina 2,5 mg al día por 6 a 14 días o placebo.
- El grupo asignado a fundaparina tuvo una reducción de 47% en el riesgo relativo de presentar eventos tromboembólicos (5,6 versus 10,5%)

## Heparinas de bajo peso molecular versus heparina no fraccionada (metaanálisis, no concluyentes)

- **HBPM producían una mayor reducción del riesgo de TVP (32%) y una tendencia no significativa a reducir el riesgo de TEP y complicaciones hemorrágicas.**
  - **No hubo diferencias** en términos de mortalidad
- Otro, **no hubo diferencias** significativas entre HBPM y HNF en prevención de eventos tromboembólicos
  - **Disminución** significativa en el riesgo de hemorragias mayores (52%).
- Otro, **no mostró diferencias significativas** entre HBPM y HNF en reducción del riesgo de TVP o TEP
  - **Tendencia no significativa** a presentar menos eventos hemorrágicos a favor de las HBPM.

Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1476-86.

Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Clin Ther* 2007; 29: 2395-405.

Bump GM, Dandu M, Kaufman SR, Shojania KG, Flanders SA. How Complete Is the Evidence for Thromboembolism Prophylaxis in General Medicine Patients? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Hosp Med* 2009; 4: 289-97.



## **En poblaciones de riesgo elevado** (mayor efectividad de HBPM por sobre HNF)

### **Estudio PREVAIL**

- Distribución aleatoria
- 1.762 pacientes con ACV isquémico incapaces de deambular a enoxaparina 40 mg al día o HNF 5.000 UI 2 veces al día por 6 a 14 días.
- El **grupo asignado a enoxaparina tuvo un riesgo relativo 43% menor** de presentar un evento tromboembólico (10 vs 18%).
- **No hubo diferencias** en la incidencia de hemorrágicas, incluyendo hemorragias intracraneanas.

### **Estudio PRINCE**

- Distribución aleatoria 665 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva (Capacidad Funcional III/IV) o enfermedad respiratoria grave a recibir enoxaparina 40 mg al día o HNF 5.000 UI cada 8 horas.
- La **HBPM fue más efectiva reduciendo el riesgo de TVP** (9,7% versus 16,1%).

## **CONCLUSION**

**HBPM son al menos tan efectivas como la HNF y parecen ser más seguras.**

*(la comodidad de administración tanto para el paciente como para el personal de salud es más atractivo su uso por sobre la HNF).*



## Aspirina

- Pudiera tener un efecto discreto disminuyendo la incidencia de eventos tromboembólicos,
- **Esta y otros AINEs no está recomendado como medida de trombopprofilaxis.**

## Pacientes con insuficiencia renal

- **No existen trabajos** que evalúen el beneficio de profilaxis farmacológica en el contexto de insuficiencia renal crónica.
- Las HBPM (y no la HNF) se metaboliza en el sistema retículo-endotelial, se excretan por la orina.
- **Sería aconsejable HNF cada 8 ó 12 hrs según el riesgo individual.**



## Evidencias clínicas de NACOs

### Prevención de tromboembolismo arterial en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV).

#### **Estudio RE-LY (Dabigatrán)**

- >18.000 individuos con FANV.
- Dabigatrán, 110mg BID y 150mg BID con warfarina en prevención 2ª de embolismo cerebrales y sistémicos.
- Se excluyó clearance de creatinina <30ml/min
- A dos años las **tasas anuales de embolias** fueron 1.53% con 110 mg BID y 1.69% con warfarina (RR de 0,91 (95% IC 0,74- 1,11), **demostrando no-inferioridad**.
- Con 150 mg BID la muestra una reducción del RR de 44% (RR 0,66 (95% IC 0,53-0.82)), siendo **significativamente superior a warfarina**.
- La **mortalidad** anual **diferencia no significativa**.
- Dabigatrán 110mg BID demostró menos sangrados que 150mg BID y que warfarina.

#### **CONCLUSION**

**Dabigatrán supera a warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos en FANV usando dosis altas, sin aumento significativo en los efectos adversos.**

**Similar hallazgos con Apixaban (Estudio AMPLIFY) y Edoaxaban (estudio HOSUKAI-VTE).**



## Tromboprofilaxis en pacientes ortopédicos con alto riesgo de TVP/TEP

### Estudios RE-NOVATE I y II (Dabigatran)

- Compararon Dabigatrán (150mg y 220 mg/día en una sola toma) con enoxaparina (40mg/día por 28 a 35 días) en pacientes sometidos a **reemplazo total de cadera**.
- **No hubo diferencias significativas** en incidencia de **eventos tromboembólicos y mortalidad** ni en episodios de sangrado.

### Estudio RE-MODEL

- comparó Dabigatrán en dos dosis (150mg y 220mg/día) con enoxaparina (40mg/día) en profilaxis de **artroplastia de rodilla**.
- **El resultado en artroplastía de cadera fue similar al RE-NOVATE.**

**Similares hallazgos con Rivaroxaban (Estudio RECORD 1, 2 , 3 y 4) y Apixaban (estudio de Alves et al**



## **Tromboprofilaxis en pacientes médicos de alto riesgo de TVP/TEP**

### **Estudio MAGELLAN (ribaroxaban)**

- comparó dosis preventivas (10mg/día) utilizadas en protocolo extendido (35 días)
- **no inferior a enoxaparina** (40mg/día y utilizado 10±4 días) en el objetivo primario (TVP asintomática proximal, sintomática proximal o distal, TEP no fatal o muertes relacionadas con enfermedad tromboembólica).
- Rivaroxabán presentó mayor tasa de sangrado al día 10 y 35 postinicio de tromboprofilaxis.

**Similares resultados con Apixaban (Estudio ADOPT) y Betrixaban (Estudio APEX).**

### **CONCLUSIONES**

**Comparados con los inhibidores de vitamina K, tienen un rápido inicio de acción, mayor estabilidad, uso de dosis únicas y menor interacción con medicamentos, alimentos u otras sustancias.**

**Se puede prescindir de controles periódicos, lo que en teoría aumenta la adherencia al tratamiento.**

**Los 5 fármacos evaluados son al menos no inferiores al tratamiento estándar con similares perfiles de seguridad.**

**Se debe tomar los resultados de estos grandes estudios clínicos con precaución, porque no siempre son extrapolables a poblaciones del “mundo real”.**



## **Estrategias para mejorar la indicación de profilaxis en el hospital**

**Profilaxis de enfermedad tromboembólica** sigue siendo **subindicada** pese a la evidencia.

La subutilización **se debería a:**

- **Baja percepción** respecto a la magnitud del problema y del beneficio de la profilaxis.
- **la evaluación y estratificación del riesgo en pacientes médicos es más compleja** que en pacientes quirúrgicos (donde se utiliza el tipo de cirugía como principal indicador).
- **el temor a complicaciones hemorrágicas** sigue siendo una barrera importante, debido a la sobreestimación del riesgo hemorrágico asociado a dosis bajas de anticoagulantes.
- **Métodos pasivos** (material educativo, charlas tienen poco impacto)

***La realización de protocolos, registros de actividad y su seguimiento han demostrado mejorar la indicación en términos cuantitativos y cualitativos.***

El estudio de Kucher et al, el uso de alertas asociadas a la ficha electrónica de cada paciente permitió aumentar el uso de profilaxis tanto farmacológica (23,6 vs 13%) como mecánica (10 vs 1,5%). Esto se asoció a una reducción significativa de 41% de presentar algún evento tromboembólico a 3 meses (4,9 vs 8,2%).

***La guía del ACCP recomienda el diseño de una estrategia activa en cada hospital, establecida como política formal para toda la institución.***



**Tabla 8. Tipos de heparina de bajo peso molecular, nombre comercial, peso molecular, dosis profiláctica y terapéutica recomendadas**

Fármaco (HBPM)	Nombre comercial	Peso molecular (daltons)	Dosis de profilaxis para bajo riesgo trombótico	Dosis de profilaxis para alto riesgo trombótico	Dosis de tratamiento en ETE
Dalteparina	Fragmín®	5.819	2.500 U c/24 h	5.000 U c/24 h	200 U*kg <sup>-1</sup> c/24 h
Enoxaparina	Clexane®	4.371	20 mg c/24 h	40 mg c/24 h	1 mg*kg <sup>-1</sup> c/12 h
Tinzaparina	Logiparín®	5.866	3.500 U c/24 h	50 U*kg <sup>-1</sup> c/24 h	175 U*kg <sup>-1</sup> c/24 h

ETE: enfermedad tromboembólica; HBPM: heparina de bajo peso molecular. Fuente: Hirsh et al.<sup>26</sup>.



**Tabla 7. Protocolo de ajuste de dosis de heparina no fraccionada**

TTPK (s)	Repetir dosis en bolo (U)	Detener infusión (min)	Cambiar velocidad de infusión (ml*h <sup>-1</sup> )	Control de TTPK
< 50	5.000	0	+3	6 h
50-59	0	0	+3	6 h
60-85	0	0	0	Mañana siguiente
86-95	0	0	-2	Mañana siguiente
96-120	0	30	Reiniciar con -2	6 h
> 120	0	60	Reiniciar con -4	6 h

Se diluyen 25.000 U de HNF en 250 ml de solución fisiológica, quedando una concentración de 100 U\*ml<sup>-1</sup>. HNF: heparina no fraccionada; TTPK: tiempo de tromboplastina parcial con kaolín. Fuente: Hirsh et al.<sup>26</sup>.

**Manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulante crónico - Rev Chil Cir 2018;70(1):84-91**

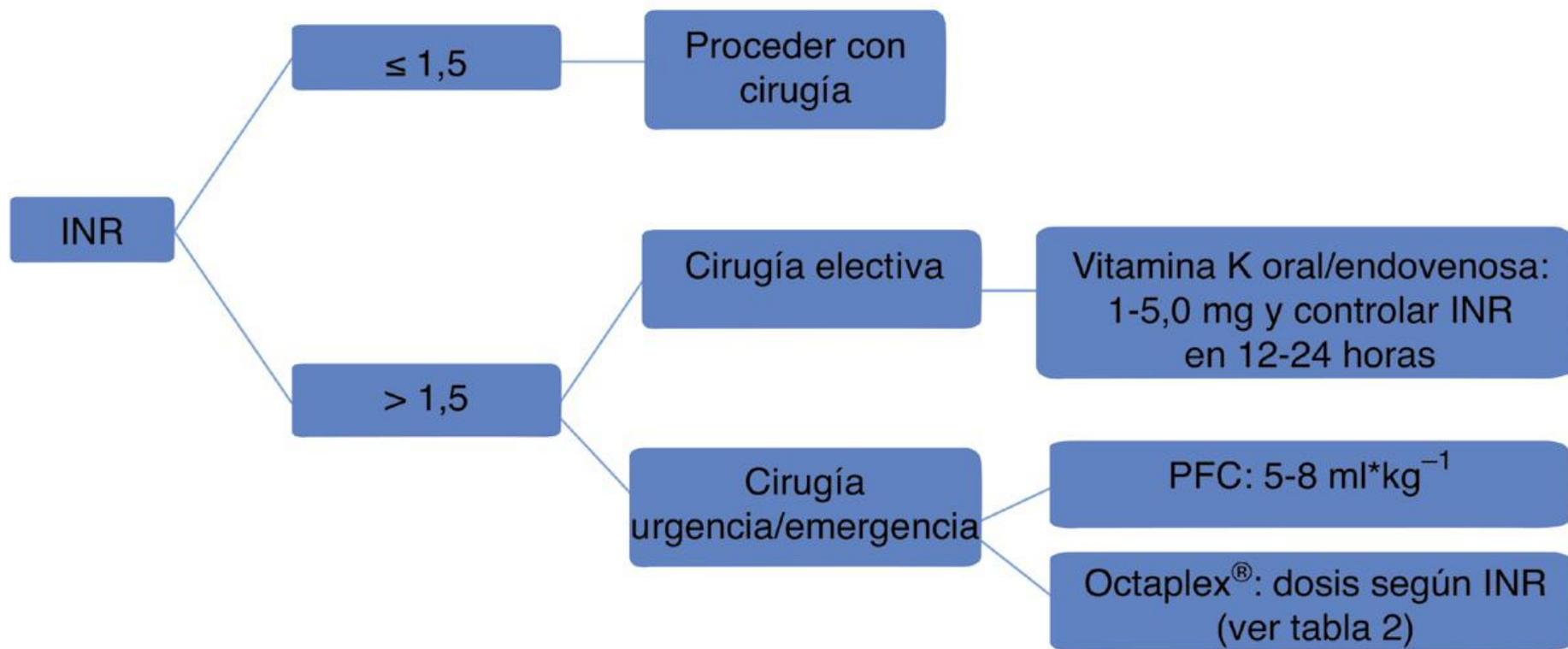


Figura 1. Manejo perioperatorio de cumarínicos según el INR. fuente: eichinger10.



**Tabla 3. Vida media de dabigatrán según la función renal**

<b>Función renal (ml*min<sup>-1</sup>)</b>	<b>Vida media promedio (horas)</b>
> 80	13
50-80	15
30-50	18
< 30	27

Fuente: Eriksson et al.<sup>15</sup> y Strangier et al.<sup>16</sup>.



**Tabla 5. Interrupción (en horas) sugerida para nuevos anticoagulantes orales según la función renal y el riesgo de sangrado**

Aclaramiento creatinina (ml*min <sup>-1</sup> )	Riesgo de sangrado cirugía	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
≥ 80	Bajo	≥ 24	≥ 24	≥ 24
	Alto	≥ 48	≥ 48	≥ 48
50-79	Bajo	≥ 24	≥ 24	≥ 36
	Alto	≥ 48	≥ 48	≥ 72
30-49	Bajo	≥ 24	≥ 24	≥ 48
	Alto	≥ 48	≥ 48	≥ 96
15-29	Bajo	≥ 36	≥ 36	No indicado
	Alto	≥ 48	≥ 48	No indicado

**Manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulante crónico** - Rev Chil Cir 2018;70(1):84-91

< 15  
Contraindicados

Fuente: Levy et al.<sup>12</sup>, Lai et al.<sup>14</sup> y Schulman et al.<sup>19</sup>.

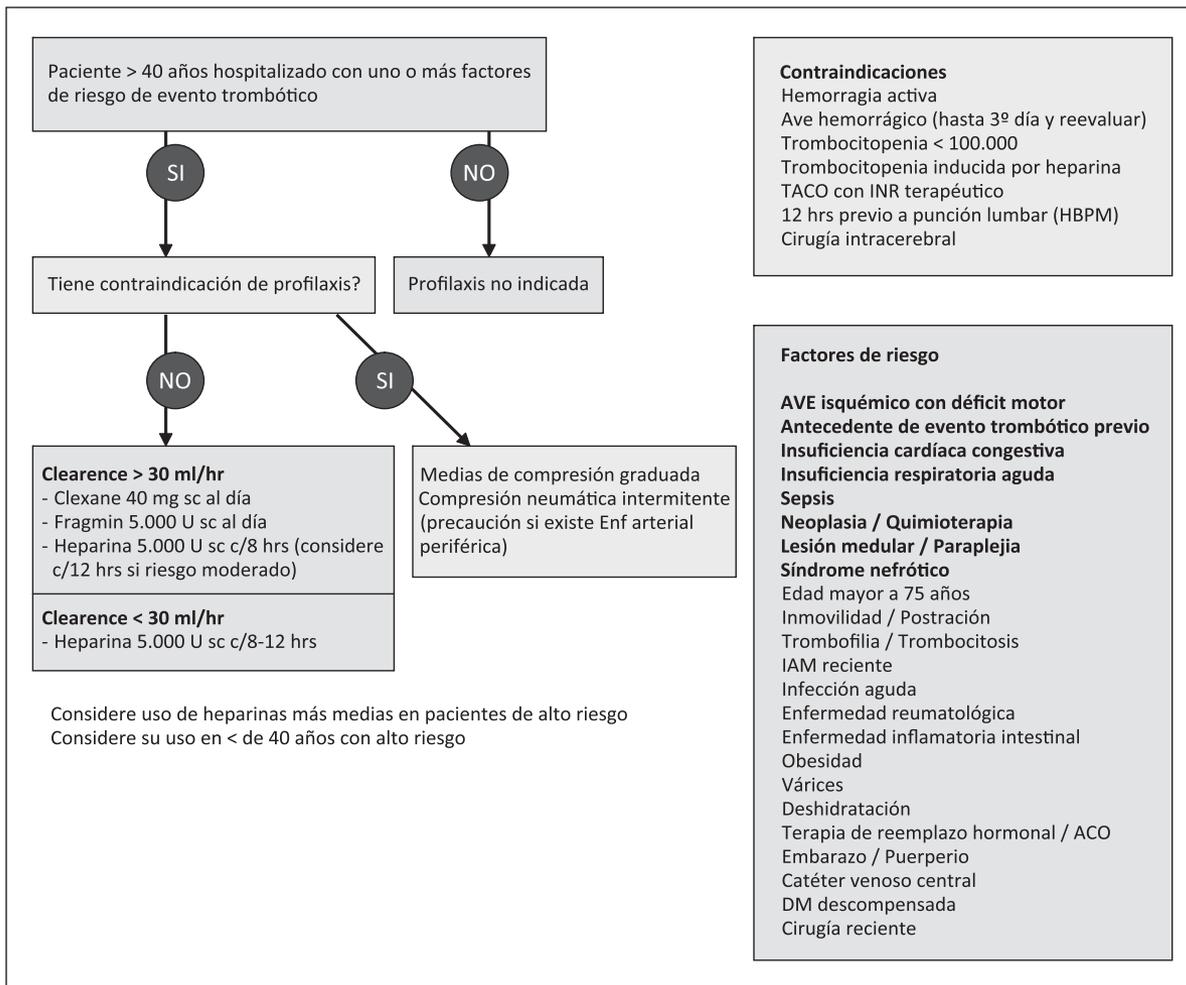


**Tabla 6. Reanudación (en horas) sugerida para los nuevos anticoagulantes orales según el riesgo de sangrado**

<b>Nuevos anticoagulantes</b>	<b>Riesgo de sangrado</b>	<b>Reanudación poscirugía (h)</b>
Rivaroxabán	Bajo	24
	Alto	48-72
Apixabán	Bajo	24
	Alto	47-72
Dabigatrán	Bajo	24
	Alto	48-72

Fuente: Eriksson et al.<sup>15</sup>.

*Manejo perioperatorio de pacientes con tratamiento anticoagulante crónico - Rev Chil Cir 2018;70(1):84-91*



**Figura 1.** Protocolo de Profilaxis de Enfermedad Tromboembólica en pacientes médicos. Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico UC.



## RESUMEN

**Tabla 1. Tabla comparativa de nuevos anticoagulantes**

<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo acción</b>	<b>Dosis profilaxis</b>	<b>Dosis tratamiento</b>	<b>Vida media</b>	<b>Aprobación basada en evidencia</b>
Warfarina	Inh. Epóxido vitamina K reductasa	Según INR	Según INR	35-45 horas	Profilaxis y Tratamiento ETE
Acenocumarol	Inh. Epóxido vitamina K reductasa	Según INR	Según INR	8-24 horas	Profilaxis y tratamiento ETE
Dabigatran	Inh. IIa	150-220 mg QD	110 mg o 150 mg BID	12-17 horas	Profilaxis ETE Tratamiento ETE en FA
Rivaroxaban	Inh. Xa	10 mg QD	20 mg QD (15 mg QD en caso de insuficiencia renal)	5-9 horas	Profilaxis ETE post cirugía rodilla/cadera
Apixaban	Inh. Xa	2,5-5 mg BID		9-14 horas	Estudios fase III en curso
Betrixaban	Inh. Xa	40-80 mg QD			Estudios Fase II en curso
Edoxaban	Inh. Xa	30-60 mg QD			Estudio fase III en curso



## **CONCLUSIONES**

### **La enfermedad Tromboembólica**

- Muy frecuente en pacientes HOSPITALIZADOS y con patologías MEDICAS
- Una importante causa de Morbimortalidad y alto costos HOSPITALARIO
- Subdiagnosticada

### **La trombopprofilaxis farmacológica**

- Altamente RECOMENDADA en pacientes HOSPITALIZADOS MEDICOS (y quirúrgicos)
- Dependiendo de características del pacientes tenemos actualmente amplio repertorio de opciones.
- Es una medida COSTO EFECTIVA
- Es un ESTANDAR de atención y CALIDAD de atención a nuestros pacientes

### **EL manejo de las complicaciones asociadas a anticoagulantes dependerá:**

- Cuan alterado este el valor de laboratorio
- Si tiene o no hemorragias y de que magnitud son estas
- La propiedades farmacológicas del anticoagulantes
- La presencia de un antídoto específico o de fármacos generales (PFC, antifibrinolíticos, etc)



Sociedad Médica de Santiago

Sociedad Chilena de Medicina Interna

150 años al Servicio de la Medicina



**GRACIAS**