

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 18 - 2023

Revisión

Valoración del riesgo hemorrágico en la enfermedad tromboembólica venosa

Dr. Borja Armengol Reyes
Dr. Antoni Riera-Mestre

sanofi



Dr. Borja Armengol Reyes

Especialista en Medicina Interna. Ejerce su actividad asistencial como médico adjunto en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona), formando parte de la Unidad de ETV. Su trabajo asistencial se centra en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa y síndrome antifosfolípido primario.



Dr. Antoni Riera-Mestre

Especialista en Medicina Interna, doctor en Medicina por la Universitat de Barcelona y Máster en Gestión Sanitaria por la UIC-Barcelona. Ejerce su actividad asistencial como Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona) y forma parte de la Unidad de ETV y de la Unidad de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. Es miembro del Grupo de Tromboembolismo y del Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), y del Registro RIETE. Ha participado como investigador principal de dos Fondos de Investigación Sanitaria (FIS) 2018-2020 y 2021-2023 y en varios ensayos clínicos. Ha publicado más de 100 artículos indexados en PubMed, capítulos de libros, monografías, comunicaciones y ponencias invitadas a congresos. Es profesor en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universitat de Barcelona y ha dirigido diversas tesis doctorales.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN 978-84-19264-28-2

DL B 10508-2017

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Thrombosis Medicine no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 18 - 2023

Monografías coordinadas por:

Dr. Antoni Riera-Mestre

*Unidad Funcional de ETV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge -IDIBELL.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.*

Dr. A. Javier Trujillo Santos

Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Santa Lucía. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Región de Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia.

Revisión

Valoración del riesgo hemorrágico en la enfermedad tromboembólica venosa

Dr. Borja Armengol Reyes, Dr. Antoni Riera-Mestre

Índice

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Aspectos previos.....	5
Cuantificación del sangrado	5
Factores de riesgo de sangrado.....	6
Escala de predicción del riesgo hemorrágico	7
Valoración clínica del riesgo hemorrágico.....	11
Riesgo hemorrágico en fase aguda de la ETV	11
Riesgo hemorrágico en el tratamiento a largo plazo (primeros tres meses) de la ETV.....	13
Riesgo hemorrágico en el tratamiento extendido (prevencción secundaria) de la ETV.....	14
Valoración del riesgo hemorrágico en ETV y paciente oncológico.....	15
Puntos clave	17
Bibliografía.....	18

Valoración del riesgo hemorrágico en la enfermedad tromboembólica venosa

Dr. Borja Armengol Reyes

Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Dr. Antoni Riera-Mestre

Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.

Correspondencia:

Dr. Borja Armengol Reyes

E-mail: farmengol@bellvitgehospital.cat

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) suele requerir tratamiento anticoagulante, lo que causa un incremento significativo del riesgo hemorrágico. Es esencial identificar aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado y minimizar los factores desencadenantes.

El riesgo hemorrágico es relevante durante toda la duración del tratamiento anticoagulante, aunque la frecuencia de sangrados es variable y la utilidad de la valoración va a ser distinta según el momento de la enfermedad: fase aguda, tratamiento a largo plazo o tratamiento extendido.

Una correcta valoración debe combinar un juicio clínico adecuado, la comprensión del riesgo asociado a cada momento de la enfermedad, la aplicación de escalas de valoración del riesgo hemorrágico y la posibilidad de incidir sobre factores de riesgo modificables. Será importante también identificar a los pacientes de bajo riesgo en los que la anticoagulación extendida sería razonablemente segura.

El uso de escalas de valoración del riesgo hemorrágico está respaldado por las guías de práctica clínica, pero no existen recomendaciones fuertes que respalden un modelo concreto.

Durante el seguimiento de los pacientes con indicación de anticoagulación extendida, se deberá revalorar periódicamente el riesgo hemorrágico para tratar de prevenir sangrados y, en caso de aparición de nuevos factores de riesgo no modificables, valorar la posibilidad de retirar el tratamiento anticoagulante.

El objetivo principal de este manuscrito es analizar la evidencia disponible sobre el riesgo hemorrágico en la ETV, comparar la utilidad y las fortalezas de las distintas escalas de valoración del riesgo y plantear una estrategia de valoración aplicable a la práctica clínica.

Introducción

La ETV, incluyendo el embolismo pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP), es la tercera enfermedad cardiovascular más común, tras el síndrome coronario agudo y el accidente cerebrovascular agudo, con 1-2 casos por 1.000 individuos/año^{1,2}. La terapia anticoagulante en cualquiera de sus presentaciones es la base de la terapia de la ETV, siendo útil para prevenir la progresión trombótica y las recurrencias.

Aunque la terapia anticoagulante es altamente efectiva en el tratamiento y la prevención de ETV recurrente, su uso implica un aumento considerable del riesgo de complicaciones hemorrágicas, por lo que estas deben considerarse tanto durante la fase de tratamiento como en la prevención secundaria.

Se deberá realizar una valoración del riesgo hemorrágico cuya función será variable según la fase de tratamiento en la que se encuentre el paciente.

Durante el tratamiento en fase aguda y a largo plazo (desde los primeros 5-10 días hasta los primeros tres meses de terapia anticoagulante, respectivamente), el objetivo será identificar los principales factores de riesgo de sangrado y tratar de resolver aquellos que sean reversibles. Durante el tratamiento extendido (a partir de los tres meses de tratamiento anticoagulante en pacientes con indicación de anticoagulación extendida), la valoración del riesgo hemorrágico servirá también como un elemento importante para decidir la continuidad o no de la terapia anticoagulante.

Las guías de práctica clínica apoyan la valoración del riesgo hemorrágico como una estrategia necesaria para la toma de decisiones terapéuticas en la ETV^{3,4}, pero no dan indicaciones específicas sobre la forma en que debe ser realizada.

La valoración del riesgo hemorrágico debe equilibrarse siempre con el riesgo de recurrencia de la ETV. Este cálculo debería hacerse ante todo paciente con ETV sin factor de riesgo asociado (anteriormente denominada idiopática o no provocada), para decidir la indicación de un tratamiento extendido.

Basados en los resultados de un reciente metaanálisis de distintas cohortes, la incidencia acumulada de ETV recurrente a los cinco años tras suspender la anticoagulación es del 25%, y la de sangrado mayor en los pacientes candidatos a tratamiento extendido puede llegar al 10%^{5,6}.

Aunque existen diversas escalas para valorar el riesgo de recurrencia, las recientes guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología han simplificado este riesgo basándose en el factor de riesgo asociado⁴. Así, estiman el riesgo de recurrencia de ETV más allá de los tres meses de la siguiente manera:

- Riesgo de recurrencia bajo (<3% anual): episodios de ETV asociados a factores de riesgo mayores transitorios o reversibles (por ejemplo, cirugía mayor).
- Riesgo de recurrencia intermedio (3-8% por año): episodios de ETV sin factor de riesgo asociado, asociados a un factor de riesgo menor transitorio o reversible (por ejemplo, el uso de anticonceptivos hormonales) o a factores persistentes (por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal).
- Riesgo de recurrencia elevado (>8%): episodios de ETV asociados a cáncer activo, al síndrome antifosfolípido o a ETV recurrente (en ausencia de un factor de riesgo mayor transitorio o reversible).

Se han propuesto varias escalas de valoración del riesgo hemorrágico para cuantificar el riesgo esperado de sangrado. Estas escalas son una herramienta útil y necesaria para equilibrar el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante, pero existe controversia acerca de cómo deben ser aplicadas en la práctica clínica de forma eficiente. Además, la evidencia respecto el uso de estas escalas en pacientes tratados con los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) es muy escasa, pues la mayoría de ellas fueron validadas en pacientes tratados con los antagonistas de vitamina K (AVK). Este aspecto es relevante, pues parece que los ACOD presentan un mejor perfil de seguridad que los AVK, en lo que a complicaciones hemorrágicas se refiere.

La intención de este manuscrito es analizar la evidencia disponible sobre el riesgo hemorrágico en la ETV e intentar plantear una estrategia de valoración del riesgo hemorrágico aplicable a la práctica clínica.

Aspectos previos

Cuantificación del sangrado

Las hemorragias desencadenan una serie de condiciones clínicas de gravedad muy variable, dependiendo de la localización del sangrado y de sus características. Por este motivo, en el ámbito de la anticoagulación y

la ETV, no se pueden considerar de igual forma todos los eventos hemorrágicos que el paciente pudiera sufrir. Para homogeneizar la definición de los sangrados y hacer posible una valoración adecuada de estos, se han propuesto varias definiciones. La mayoría de los estudios y ensayos clínicos actuales usan las definiciones propuestas por la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), que serán también las usadas en este texto. La ISTH plantea dos escenarios de relevancia en relación con las complicaciones hemorrágicas: el sangrado mayor (SM) y el sangrado clínicamente relevante no mayor (SCRNM) (Tabla 1)^{7,8}.

Las demás complicaciones hemorrágicas que no cumplan estos criterios serán consideradas como complicaciones hemorrágicas menores y sin relevancia en la práctica clínica como para condicionar decisiones terapéuticas en el manejo de pacientes con ETV.

Factores de riesgo de sangrado

La identificación de los factores que pueden influir en el riesgo de sangrado es esencial para poder valorar correctamente la susceptibilidad de un paciente a los efectos adversos de la terapia anticoagulante. Muchos

factores pueden condicionar la probabilidad de sufrir sangrados clínicamente significativos, pero no todos ellos son cuantificables o identificables. Entre los factores de riesgo identificables, será importante distinguir entre los que son modificables, los que son potencialmente modificables y los irreversibles (Tabla 2).

Una vez identificados los factores individuales y su reversibilidad, hay que tratar de cuantificar su relevancia clínica, para identificar aquellos más importantes. Los estudios realizados sugieren que los factores que se asocian de forma más robusta a un riesgo de sangrado incrementado son el antecedente de sangrado previo, insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad neoplásica activa y anemia. Estos factores pueden ser responsables de un aumento muy significativo del riesgo de SM y SCRNM con una odds ratio o razón de posibilidades entre 2 y >5. Las caídas frecuentes, la enfermedad hepática, el sexo femenino, la diabetes y los antecedentes de ictus se correlacionan de forma más débil con el riesgo hemorrágico⁹.

Respecto a la trombocitopenia y la trombocitosis, en un estudio con datos del Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica (RIETE), en el que se analizaba la cifra de plaquetas al diagnóstico de ETV en pacientes tratados con AVK, se detectó que había una

Tabla 1. Definiciones de SM y SCRNM según la ISTH^{7,8}.

Sangrado mayor (SM)	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Sangrado sintomático en una localización que comporte afectación potencialmente vital. Sistema nervioso central, retroperitoneal, intraarticular, pericárdica o intramuscular con síndrome compartimental asociado. - Sangrado que ocasiona un descenso de hemoglobina de al menos 2 g/L respecto a los valores de base o que obliga a la transfusión de dos o más concentrados de hematíes completos. - Sangrado que causa la muerte
Sangrado clínicamente relevante no mayor (SCRNM)	Hemorragia que requiera atención médica y/o discontinuación de la terapia anticoagulante sin llegar a cumplir criterios de SM.

ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*.

Tabla 2. Factores de riesgo de sangrado.

Factores de riesgo modificables	Asociación moderada con riesgo de sangrado: uso de antiagregantes o AINE, HTA mal controlada, alcohol.
Factores de riesgo potencialmente modificables	Asociación fuerte con riesgo de sangrado: anemia, neoplasia, IRC. Asociación moderada con riesgo de sangrado: caídas frecuentes, enfermedad hepática, trombocitopenia, INR lábil, diabetes mellitus.
Factores de riesgo no modificables	Asociación fuerte con riesgo de sangrado: antecedentes de sangrado mayor. Asociación moderada con riesgo de sangrado: edad >75 años, sexo femenino, ictus previo, coagulopatías.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; HTA: hipertensión arterial; INR: cociente internacional normalizado; IRC: insuficiencia renal crónica.

relación en forma de “U” entre la cifra de plaquetas y el desarrollo de SM, siendo los pacientes con mayor riesgo de sangrado aquellos que presentaban cifras extremas de plaquetas¹⁰.

Escalas de predicción del riesgo de sangrado

El intento de cuantificar los factores de riesgo para incorporarlos a la práctica clínica ha dado pie a la creación de varias escalas de valoración del riesgo hemorrágico. Estas herramientas han demostrado que tienen cierta capacidad para identificar a los pacientes con mayor riesgo hemorrágico, pero los estudios que las comparan entre ellas o que demuestran su utilidad en la práctica clínica (validación externa) son escasos y tienen resultados controvertidos. En un trabajo multicéntrico que compara la capacidad predictiva de distintas escalas de riesgo hemorrágico, los resultados eran dispares para un mismo paciente según la escala utilizada¹¹.

Además, dos trabajos del RIETE, han comparado distintas escalas de riesgo hemorrágico. El primero comparó cuatro escalas (Landefeld, Beyth, Kuijer y RIETE) con 40.265 pacientes del registro y concluyó que las cuatro escalas tenían una muy baja capacidad para predecir sangrado a los tres meses en estos pacientes con ETV y tratamiento anticoagulante¹².

El otro estudio comparó cinco escalas (Kuijer, RIETE, HEMORR2HAGES, HAS-BLED y ATRIA) para predecir el sangrado a los 30 días concretamente en pacientes con EP. Los resultados fueron similares, demostrando una baja capacidad de estas escalas para predecir el sangrado a 30 días¹³. Por este motivo, sigue siendo motivo de debate su utilidad clínica real y cuál es el modelo predictor de preferencia en cada situación¹⁴.

Entre las escalas más validadas para la ETV, se podrían destacar las de: HAS-BLED, ORBIT, ATRIA, RIETE, VTE-BLEED, el *American College of Chest Physicians (ACCP)*, Kuijer *et al.* y CHAP (Tabla 3). Algunas fueron diseñadas a partir de cohortes de pacientes con ETV, pero otras han sido derivadas de escalas de valoración del riesgo hemorrágico diseñadas para fibrilación auricular (FA).

La utilidad clínica de aquellas escalas diseñadas inicialmente para pacientes con FA es discutible, ya que estos pacientes tienen unas características demográficas y de comorbilidad distintas a los pacientes con ETV.

Una población especialmente susceptible a las diferencias entre las escalas de valoración de riesgo diseña-



Las escalas tienen la limitación de no valorar separadamente pacientes con EP o con TVP.



das para FA y las diseñadas para ETV son los pacientes con enfermedad oncológica activa. El cáncer es un desencadenante muy frecuente de ETV (y no así de FA), que además se asocia a un riesgo hemorrágico mayor.

Por otra parte, la principal limitación de las escalas diseñadas inicialmente para ETV es que tal vez sobrees-timan el sangrado en la fase de tratamiento extendido o tromboprolifaxis secundaria (pasados los primeros tres meses de tratamiento).

Otra limitación de estas escalas es que ninguna de ellas ha sido específicamente diseñada para valorar de forma separada pacientes con EP o con TVP, aunque los pacientes con EP tienen un riesgo hemorrágico mayor.

A continuación, se detallan las características más relevantes de las principales escalas de valoración del riesgo hemorrágico (Tabla 3):

- **HAS-BLED¹⁵**: originada en la *European Heart Survey in Atrial Fibrillation Cohort* a partir de una cohorte de pacientes con FA. Clasifica a los pacientes en tres categorías según el riesgo de sangrado: 1 punto, riesgo bajo; 2 puntos, riesgo intermedio; ≥ 3 puntos, riesgo elevado. Valora con 1 punto la hipertensión (tensión arterial sistólica >160 mmHg), insuficiencia renal crónica (creatinina >200 mmol/L, diálisis o trasplante renal), función hepática anormal (bilirrubina elevada más de dos veces por encima del límite superior de la normalidad o transaminasas elevadas más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad), antecedentes de ictus (isquémico o hemorrágico), historia de sangrado previo (SM o SCRNM), INR lábil (tiempo en rango terapéutico $<60\%$), edad >65 años), consumo concomitante de fármacos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], antiplaquetarios y otros fármacos que interaccio-

Tabla 3. Principales escalas de valoración del riesgo hemorrágico para SM^{15-22,24}

Nombre	Cohorte inicial	Ítems valorados	Interpretación (puntos)	Fortalezas	Debilidades
HAS-BLED ¹⁵	FA	1 punto: HTA, IRC, función hepática anormal, ACV, sangrado previo, INR lábil, edad, medicación predisponente, enolismo.	Bajo riesgo: 0-1 punto. Riesgo moderado: 2 puntos. Riesgo elevado: ≥3 puntos.	Buena identificación de pacientes con riesgo de SM. Buena correlación con riesgo hemorrágico en ETV en fase aguda. Factores de riesgo modificables.	No válida para ACOD (incluye el INR).
HAS-BLED sin INR ¹⁶	FA	1 punto: HTA, IRC, función hepática anormal, ACV, sangrado previo, edad, medicación predisponente, enolismo.	Bajo riesgo: 0-1 punto. Riesgo moderado: 2 puntos. Riesgo elevado: ≥3 puntos.	Válida para ACOD.	Modificada de HAS-BLED.
ORBIT ¹⁷	FA	1 punto: edad, insuficiencia renal, antiplaquetarios. 2 puntos: anemia, sangrado previo.	Bajo riesgo: 0-2 puntos. Riesgo moderado: 3 puntos. Riesgo elevado: ≥4 puntos.	Generada a partir de ensayos clínicos con ACOD.	Pocos factores modificables. No validada para fase aguda de ETV.
RIETE ^{18,19}	ETV	2 puntos: sangrado reciente. 1,5 puntos: IRC, anemia. 1 punto: EP como evento índice, cáncer, edad.	Bajo riesgo: 0 puntos. Riesgo intermedio: 1-4 puntos. Alto riesgo: >4 puntos.	Diseñada para ETV. Valor predictivo en sangrado fatal y sangrado cerebral.	A partir de cohorte retrospectiva.
VTE-BLEED ²⁰	ETV	2 puntos: cáncer. 1,5 puntos: anemia, sangrados previos, insuficiencia renal, edad. 1 punto: hombre con HTA.	Bajo riesgo: <2 puntos. Alto riesgo: ≥2 puntos.	Diseñada para ETV. AVK y ACOD. Valor predictivo en sangrado fatal y sangrado cerebral.	No se incluyen en la cohorte pacientes con ETV recurrente.
ACCP ²¹	ETV	2 puntos: edad >75 años. 1 punto: edad 66-75 años, antecedente de sangrado, cáncer activo, cáncer metastático, IRC, historia de insuficiencia hepática, trombocitopenia, ictus o AIT previo, diabetes, anemia, tratamiento antiagregante, INR lábil, cirugía reciente, caídas frecuentes, comorbilidad, abuso de alcohol, uso de AINE.	Bajo riesgo: 0 puntos. Riesgo intermedio: 1 punto. Riesgo alto: ≥2 puntos.	Diseñada para ETV. AVK y ACOD.	Numerosas variables.
Kuijjer <i>et al.</i> ²²	ETV	2,2 puntos: cáncer. 1,6 puntos: edad. 1,3 puntos: sexo femenino.	Bajo riesgo: 0 puntos. Riesgo intermedio: 1-3 puntos. Riesgo alto: >3 puntos.	Diseñada para ETV. AVK y ACOD. Predicción de SM y hemorragia cerebral en fase aguda. Pocas variables.	Poca utilidad en predicción de hemorragias en prevención secundaria.

(continúa)

Tabla 3. Principales escalas de valoración del riesgo hemorrágico para SM^{15-22,24} (continuación)

Nombre	Cohorte inicial	Ítems valorados	Interpretación (puntos)	Fortalezas	Debilidades
CHAP ²⁴	ETV	Porcentaje de riesgo de SM calculado a través de una fórmula: creatinina $\mu\text{mol/L} \times 0,0017$) + (hemoglobina $\text{g/L} \times -0,0127$) + (edad $\times 0,0251$) + (1 $\times 0,8995$ si hay uso de antiplaquetarios).	Riesgo bajo si hay riesgo de SM <2,5%. Riesgo alto si hay riesgo de SM >2,5%.	Diseñada para ETV. Incluye ACOD. Diseñada específicamente para ETV, cuantificar el riesgo en anticoagulación extendida. Pocos parámetros.	Pendiente de validación externa.

ACCP: American College of Chest Physicians; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ACV: accidente cerebrovascular; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FA: fibrilación auricular; HAS-BLED: acrónimo de *hypertension, abnormal renal and liver function, stroke, bleeding, labile international normalised ratio, elderly, drugs or alcohol*, es decir, hipertensión, función renal y hepática anormal, accidente cerebrovascular, hemorragia, cociente internacional normalizado lábil, mayor de 65 años, drogas o alcohol; HTA: hipertensión arterial; INR: cociente internacional normalizado; IRC: insuficiencia renal crónica; RIETE: Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica; SM: sangrado mayor.

nen con la anticoagulación) y alcohol en exceso (≥ 8 unidades de bebida estándar (UBE) a la semana). Como fortalezas, presenta el mejor poder predictivo de hemorragia intracraneal y poder predictivo demostrado para SM y SCRNM, con varios factores de riesgo modificables por el clínico, y tiene una buena correlación con el riesgo de sangrado en fase aguda de ETV. Como debilidades, incluye el INR, por lo que solo es válido para pacientes en tratamiento con fármacos AVK.

- **HAS-BLED excluyendo el INR¹⁶**: escala derivada de HAS-BLED con el mismo origen, la misma cohorte, la misma clasificación y los mismos ítems valorados, exceptuando el INR lábil. Generada a partir de la inclusión de los ACOD en la práctica clínica habitual, su principal ventaja es que es aplicable a las terapias anticoagulantes que no modifican el INR. Su principal defecto es que se trata de una escala secundaria (derivada de otra) y generada por una necesidad clínica.
- **ORBIT⁷**: originada a partir de la cohorte de pacientes del ensayo clínico ROCKET-AF realizado en pacientes con FA. Clasifica a los pacientes en riesgo bajo (0-2 puntos), moderado (3 puntos) o alto (≥ 4 puntos). Valora con 1 punto la edad (≥ 74 años), la insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular [FG] < 60 mmol/L) y el tratamiento antiplaquetario; con 2 puntos, la

presencia de anemia (hemoglobina [Hb] < 120 g/L en mujeres y < 130 g/L en hombres) y el antecedente de SM o SCRNM. La principal fortaleza de esta escala es que está creada a partir de un ensayo clínico en pacientes tratados con ACOD. Los principales inconvenientes son que no está validada para la fase aguda de ETV y que se valoran pocos factores modificables sobre los que tener incidencia.

- **RIETE^{18,19}**: originada a partir del registro que lleva su nombre, definió en 2008 una escala de riesgo de hemorragia durante el tratamiento anticoagulante. Utilizó 13.057 pacientes para definir la escala y 6.572 como muestra de validación. El análisis multivariante aportó las variables de la escala. Valora con 2 puntos un SM reciente (en el mes previo); 1,5 puntos la insuficiencia renal crónica ($> 1,2$ mg/L) o la anemia (Hb < 130 g/L en hombres o 120 g/L en mujeres); 1 punto la edad (> 75 años), la enfermedad neoplásica activa o la presentación clínica de ETV en forma de EP (0 puntos en caso de que el evento índice sea TVP). Clasifica a los pacientes en riesgo bajo (0 puntos), intermedio (1-4 puntos) y alto (> 4 puntos), con unas incidencias de sangrado mayor a los tres meses de tratamiento anticoagulante de 0,3% (95% de intervalo de confianza [IC]: 0,1-0,6), 2,6% (95% de IC: 2,3-2,9) y 7,3% (95% de IC: 5,6-9,3), respectivamente (con similares resultados en la

muestra de validación). Como fortalezas, destaca que fue diseñada específicamente para pacientes en tratamiento anticoagulante para la ETV (con heparinas de bajo peso molecular [HBPM] y AVK) y que ha demostrado un valor predictivo para sangrado fatal y hemorragia intracraneal. Como complemento a esta escala, cabe resaltar que, posteriormente, el mismo registro RIETE, con datos de 24.935 pacientes, definió otra escala de riesgo de hemorragia, pero esta vez de sangrado mortal durante los primeros tres meses de tratamiento anticoagulante (cuya incidencia fue del 0,55%). Nueve variables fueron incluidas en la escala: edad >75 años, cáncer metastásico, inmovilización ≥ 4 días, sangrado mayor reciente, tiempo de protrombina alterado, plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$, filtrado glomerular < 30 mL/min, anemia y TVP distal. La escala clasificaba a los pacientes en tres categorías, y la incidencia de sangrado mortal fue de: 0,16% (95% de IC: 0,11-0,23) en los de bajo riesgo; 1,06% (95% de IC: 0,85-1,30) en los de riesgo intermedio; y 4,24% (95% de IC: 2,76-6,27) en los de alto riesgo.

- **VTE-BLED**²⁰: originada a partir de un análisis *post hoc* de pacientes incluidos en ensayos clínicos pivotaes que valoraban la eficacia de dabigatrán (RE-MEDY y RE-SONATE) y edoxabán (HOKUSAI) frente a HBPM y warfarina. Clasifica a los pacientes en bajo riesgo (< 2 puntos) y alto riesgo (≥ 2 puntos). Valora con 2 puntos la enfermedad neoplásica activa (neoplasia activa en los últimos seis meses o algún tratamiento antineoplásico en los últimos seis meses); con 1,5 puntos, la anemia (Hb < 130 g/L en hombres o < 120 g/L en mujeres), el antecedente de sangrado (SM o SCRNM) y la edad (≥ 60 años); y con 1 punto, la hipertensión arterial (HTA) en paciente hombre (tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg). Como fortalezas, destaca que fue diseñada específicamente para ETV, que incluye HBPM, AVK y ACOD, ha demostrado valor predictivo para sangrado fatal y hemorragia intracraneal y elimina el término de “riesgo intermedio”, siendo quizás la escala dirigida a ETV más validada. Como limitaciones, destaca que en los estudios de la cohorte, no se incluían pacientes con ETV recurrente.
- **ACCP**²¹: originada por el *American College of Chest Physicians* específicamente para pacientes en tratamiento por ETV. Clasifica a los pacientes en bajo riesgo (0 puntos), riesgo intermedio (1 punto) y alto

riesgo (≥ 2 puntos). Valora con: 2 puntos la edad > 75 años; y con 1 punto la edad entre 66 y 75 años, el sangrado previo (SM), el cáncer activo (en los últimos seis meses), el cáncer metastásico activo (en los últimos seis meses), IRC (FG < 60 mL/min), antecedentes de insuficiencia hepática, trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/ μL), antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, diabetes *mellitus*, anemia moderada (Hb < 100 g/dL), tratamiento con antiagregantes, INR lábil ($> 60\%$ del tiempo fuera de rango), comorbilidad (valorada con el índice de Charlson), cirugía reciente (últimos tres meses), caídas frecuentes (≥ 2 en el último año), abuso de alcohol (> 8 UBE a la semana) y uso de AINE. Como fortalezas, destaca que la escala fue diseñada para ETV y que incluye ACOD. Como debilidades, cabe destacar que es una escala derivada de la opinión de expertos y que, cuando se intentó validar, presentó un insuficiente valor predictivo de sangrado. Además, incluye muchas variables, por lo que es difícil su aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

- **Kuijer et al.**²²: desarrollada por el Centro de Investigación en Hemostasia, Trombosis, Arteriosclerosis e Inflamación de la Universidad de Amsterdam a partir de una cohorte retrospectiva de pacientes con ETV. Clasifica a los pacientes en riesgo bajo (0 puntos), intermedio (1-3 puntos) y alto (> 3 puntos). Valora con 2,2 puntos la enfermedad neoplásica activa (presencia de neoplasia o tratamiento para la neoplasia en los últimos seis meses); con 1,6 puntos, la edad (> 60 años); y con 1,3 puntos, el sexo femenino. Como fortalezas, destaca que es una escala con pocas variables, que fue creada específicamente para ETV y que ha sido recientemente validada para predecir efectos adversos intrahospitalarios (mortalidad y eventos cardiovasculares)²³, además de haber demostrado capacidad para predecir sangrado mayor y hemorragia cerebral. Como debilidades, cabe destacar que ha demostrado poco valor a la hora de identificar hemorragias en fase de prevención secundaria de la ETV.
- **CHAP**²⁴: recientemente definida y validada internamente a partir de una cohorte multinacional y prospectiva de pacientes con ETV no provocada que recibían tratamiento extendido (más allá de los tres meses). Esta escala incluye cuatro variables (creatinina, Hb, edad y uso de antiplaquetarios), y discrimina entre pacientes de bajo y alto riesgo de SM,

según presenten una incidencia menor o superior a 2,5% eventos/año, respectivamente. El porcentaje se obtiene de acuerdo a una fórmula (creatinina $\mu\text{mol/L} \times 0,0017$) + (Hb $\text{g/L} \times -0,0127$) + (edad $\times 0,0251$) + (1 $\times 0,8995$ si hay uso de antiplaquetarios). Como ventajas principales, destaca la simplicidad de sus variables y que ha sido creada específicamente para valorar el riesgo hemorrágico en ETV durante la anticoagulación extendida (>3 meses). El inconveniente principal es que al tratarse de una escala muy reciente, está pendiente de validación externa, por lo que su uso en la práctica clínica requerirá de nuevos estudios.

Valoración clínica del riesgo hemorrágico

La valoración del riesgo hemorrágico asociado a ETV en la práctica clínica habitual es un juicio clínico complejo que combina factores completamente objetivables con otros más propios de la impresión del clínico que, a su vez, combina experiencia y conocimiento adquirido mediante evidencia científica. Además, los avances terapéuticos de los últimos diez años en cuanto a terapias anticoagulantes orales están haciendo que esta valoración sea algo más compleja que anteriormente, al haberse ampliado los fármacos disponibles con los ACOD.

La intención de este apartado es intentar ordenar todos los factores que deben influir en el juicio clínico del médico prescriptor de un tratamiento anticoagulante a la hora de tomar una decisión terapéutica y de comunicar la información al paciente.

Es preciso considerar tres factores a la hora de entender el riesgo hemorrágico de un paciente con ETV:

- El momento de la enfermedad, ya que el riesgo de complicaciones hemorrágicas va a ser muy distinto según el tiempo que haya pasado desde el diagnóstico inicial.
- La situación clínica del paciente, que será valorada por el juicio clínico del profesional y mediante escalas de valoración de riesgo.
- Los fármacos anticoagulantes disponibles para cada momento y cada paciente.

A continuación, se valorarán de forma global estos factores que se ordenarán según el momento de la enfermedad.



En la fase aguda el paciente recibirá tratamiento con HNF, HBPM, fondaparinux o ACOD.



Riesgo hemorrágico en fase aguda de la ETV

La fase aguda de la ETV se define como el periodo inicial tras el diagnóstico del evento trombotico venoso. El paciente recibirá tratamiento anticoagulante con heparina sódica o heparina no fraccionada (HNF), HBPM, fondaparinux o ACOD. Esta fase se asume, en general, que incluye los primeros 5-10 días de tratamiento (aunque con rivaroxabán se puede considerar hasta 21 días de tratamiento). El riesgo de complicaciones hemorrágicas durante este periodo es máximo, pero también lo es la mortalidad por la progresión de la propia trombosis y la probabilidad de recurrencia precoz de la ETV, por lo que la indicación de anticoagulación suele ser clara, excepto en situaciones determinadas.

La primera valoración a realizar será identificar si es necesaria la fibrinólisis sistémica, que actualmente tan solo está indicada en situaciones de inestabilidad hemodinámica, en el caso de los pacientes con EP, y en algunos casos de flegmasía cerúlea *dolens*, en pacientes con TVP. En caso de que el paciente presente indicación de tratamiento fibrinolítico, se deberá valorar estrictamente el riesgo hemorrágico, ya que la probabilidad de sangrados asociados al tratamiento fibrinolítico es muy alta, llegando a una incidencia de SM del 9,9% y un 1,7% de sangrado intracerebral. Se realizará esta valoración mediante las contraindicaciones absolutas y relativas de la fibrinólisis (Tabla 4)⁴.

En el caso de que el paciente presente una contraindicación relativa, la indicación de la fibrinólisis deberá realizarse de forma individualizada, con el apoyo de varios profesionales y de los consensos clínicos disponibles. Las alternativas en pacientes que no puedan recibir tratamiento fibrinolítico sistémico incluirán la trombectomía mecánica endovascular o quirúrgica, cu-

Tabla 4. Contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico⁴

Contraindicaciones absolutas de la fibrinólisis	Contraindicaciones relativas de la fibrinólisis
Antecedente de hemorragia cerebral de origen incierto.	Accidente isquémico transitorio en los últimos seis meses.
Ictus isquémico o hemorrágico en los últimos seis meses.	Anticoagulación oral.
Neoplasia afectando al sistema nervioso central.	Embarazo o primera semana postparto.
Traumatismo mayor, cirugía o lesión en el cráneo durante las tres semanas previas al evento.	Acceso venoso o arterial en situación anatómica no compresible.
Hemorragia activa.	Reanimación cardiopulmonar traumática.
Diátesis hemorrágica.	Hipertensión refractaria (tensión arterial sistólica >180 mmHg).
	Enfermedad hepática avanzada.
	Endocarditis infecciosa.
	Úlcera péptica activa

yas indicaciones exceden el objetivo de este manuscrito.

Si no existe indicación de fibrinólisis, se deberá valorar el riesgo hemorrágico inmediatamente tras el diagnóstico y previamente al inicio de la anticoagulación, con la intención de identificar contraindicaciones de algún grupo de fármacos y de revertir aquellos factores de riesgo de sangrado modificables.

Se pueden usar escalas de valoración del riesgo que ayuden a identificar los factores de riesgo modificables y que permitan identificar los pacientes de bajo riesgo (Tabla 3). Hay que prestar especial atención a si las indicaciones previas de tratamiento antiagregante se mantienen tras iniciar la terapia anticoagulante. Si el paciente presentara una contraindicación absoluta para la anticoagulación, el equilibrio beneficio-riesgo debería individualizarse y plantear alternativas, tales como la colocación de un filtro de vena cava^{25,26}.

Una vez valoradas las características del paciente y corregidos aquellos factores de riesgo hemorrágico reversibles, hay que plantear qué fármaco es el más apropiado para iniciar el tratamiento anticoagulante de forma segura y efectiva. Las opciones terapéuticas serán: tratamiento anticoagulante endovenoso con HNF, subcutáneo con las distintas formas de HBPM o fondaparinux; y tratamiento oral con aquellos ACOD inhibidores del factor Xa con indicación para el tratamiento de la fase aguda de la ETV (apixabán y rivaroxabán). En esta fase, tanto apixabán como rivaroxabán se utilizarán a dosis superiores a las empleadas en la fase de tratamiento a largo plazo, pues en los ensayos preliminares presentaron

un mayor riesgo de recurrencia que enoxaparina a las dosis convencionales^{3,4}. Concretamente, apixabán y rivaroxabán están aceptados para el tratamiento de la ETV en fase aguda a dosis de: apixabán 10 mg cada 12 h durante siete días y rivaroxabán 15 mg cada 12 h durante 21 días^{27,28}. Dabigatrán y edoxabán apostaron por la estrategia con mayor evidencia, como es el uso de HBPM, mayoritariamente enoxaparina, al menos durante cinco días.

Entre los fármacos de administración parenteral, las HBPM y el fondaparinux tienen un mejor perfil de seguridad en cuanto a sangrados en comparación con la HNF²⁹⁻³¹. Considerando el peor perfil de seguridad de la HNF respecto a las HBPM, su uso debería quedar restringido a aquellas situaciones en las que la rápida eliminación de la HNF suponga una ventaja clínica significativa, como en el caso de los pacientes en hemodiálisis⁴. A pesar de las recomendaciones en el uso de los ACOD, la dificultad para la vía oral en los pacientes hospitalizados con EP y la mayor experiencia y evidencia con las HBPM, junto con un menor riesgo de interacciones farmacológicas, siguen apoyando su uso en el tratamiento de la ETV. Además, existen situaciones comunes en la práctica clínica habitual, donde las HBPM presentan unos niveles de evidencia superiores (embarazo, paciente con cáncer...)^{3,4}.

En caso de que las estrategias de prevención de sangrados asociados a la anticoagulación se muestren inefectivas, el paciente puede llegar a sufrir un SM o sangrado amenazante para la vida que obligue a la suspensión urgente de la terapia anticoagulante. De hecho, el sangrado durante

la anticoagulación es la principal causa de limitar la duración de este tratamiento³². Los pacientes que desarrollan un SM durante el tratamiento anticoagulante representan una situación clínica muy compleja. Estos pacientes presentan a los 30 días una incidencia de complicaciones muy elevadas: mortalidad (33%), sangrado mortal (18%), resangrado (5,9%); y también una elevada incidencia de ETV recurrente (4,9%) o EP fatal (1,2%)³². En estos pacientes con SM activo, sin posibilidad de un tratamiento anticoagulante, la colocación de un filtro de vena cava inferior (VCI) se asocia con una menor mortalidad^{4,32}.

De hecho, en un estudio del RIETE con 1.065 pacientes que habían presentado un SM durante los tres primeros meses de tratamiento, se aparearon 122 pacientes que habían recibido un filtro de VCI y 429 sin filtro, mediante un análisis de puntuación de propensión (*propensity score*). Los pacientes con filtro de VCI presentaron una menor mortalidad global (cociente de riesgo o *hazard ratio* [HR]: 0,49; 95% de IC: 0,31-0,77) o por sangrado (HR: 0,16; 95% de IC: 0,07-0,49)²⁶.

Además del filtro de vena cava, existen diversas estrategias terapéuticas y antídotos que pueden resultar útiles para una reversión rápida y eficaz de la anticoagulación que ayude a controlar el sangrado amenazante, pero su exposición escapa del objetivo de valoración del riesgo hemorrágico de este trabajo.

Riesgo hemorrágico en el tratamiento a largo plazo (primeros tres meses) de la ETV

Definimos la fase de tratamiento a largo plazo de la ETV como el periodo que va desde el fin de la fase aguda hasta cumplir los tres meses de terapia anticoagulante tras el evento inicial. Este periodo es el mínimo para tratar un evento de TVP o EP.

Como ya se ha comentado, los primeros meses de tratamiento anticoagulante presentan un mayor riesgo de sangrado de cualquier tipo y una mayor mortalidad por este motivo. Los primeros tres meses de tratamiento anticoagulante presentan una incidencia de SM del 7,4% anual con una tasa de SM-mortalidad del 13,4%. Esta incidencia es mayor en pacientes con EP que en pacientes con TVP y es máxima durante el primer mes de tratamiento^{11,18,33,34}.

Considerando este riesgo elevado de sangrado, históricamente se han planteado varias estrategias farmacológicas para evitar sangrados (demorar el inicio

“

Los primeros meses de tratamiento anticoagulante presentan un mayor riesgo de sangrado.

”

de anticoagulantes orales, ajustar la dosis de anticoagulantes orales), pero ninguna de ellas se ha mostrado segura y efectiva³⁵.

Considerando lo expuesto, la correcta valoración del riesgo hemorrágico será la estrategia principal para evitar exponer a los pacientes a un riesgo de sangrado innecesariamente alto y para identificar y hacer un seguimiento más estrecho de aquellos pacientes que presenten mayor probabilidad de sufrir complicaciones hemorrágicas.

Al inicio de este periodo, se puede producir un cambio de dosificación o de fármaco anticoagulante que se debe aprovechar para realizar una nueva valoración del riesgo hemorrágico. Habrá que revalorar los factores de sangrado reversibles y eliminarlos siempre que sea posible, haciendo hincapié en las medidas que el paciente puede realizar en su domicilio (limitar el consumo de alcohol, evitar el uso de AINE, control tensional correcto y evitar caídas).

También se deberán estudiar y tratar de mejorar aquellos factores potencialmente modificables, como la insuficiencia renal crónica y la anemia. En caso de que el paciente presente agudización de su insuficiencia renal crónica, se deberá buscar la causa y tratar de eliminarla para optimizar la función renal. Si presenta anemia, habrá que estudiar cuál es su causa y tratarla siempre que sea posible.

Tras la revaloración de los factores de riesgo, es preciso de nuevo elegir la mejor alternativa farmacológica, considerando el equilibrio beneficio-riesgo y las características del paciente. Las opciones terapéuticas serán HBPM, AVK y ACOD. Si se plantea iniciar el tratamiento con ACOD o AVK, se ha de revisar la medicación crónica del paciente, ya que estos fármacos presentan interacciones medicamentosas que podrían incremen-

tar el riesgo de sangrado de alguno de estos fármacos, apoyando el uso de HBPM. De hecho, en determinadas situaciones, el uso de HBPM presenta un nivel de evidencia y recomendación superior en el tratamiento a largo plazo, como en las pacientes embarazadas o en el tratamiento de la ETV asociada al cáncer^{3,4}.

Riesgo hemorrágico en el tratamiento extendido (prevención secundaria) de la ETV

La fase de tratamiento extendido o prevención secundaria de ETV se define como todo el periodo que sucede a partir de los primeros tres meses de tratamiento anticoagulante (seis, según algunos autores), en el que algunos pacientes seleccionados recibirán anticoagulación extendida. El riesgo hemorrágico durante esta fase es notablemente más bajo, alrededor de la mitad, que el descrito en la fase aguda y de tratamiento a largo plazo, estimando un riesgo de SM entre el 1,3 y el 2,2% anual, con una tasa de letalidad del 5,1-12%^{6,14,34,36,37}.

La evidencia del riesgo hemorrágico con los ACOD en esta fase en comparación con los AVK es escasa, pues, excepto con dabigatrán, el resto de ACOD se compararon frente a placebo. Considerando el menor riesgo hemorrágico en esta fase de tratamiento extendido, y no respecto a su tasa de letalidad, previamente a la valoración estructurada del riesgo, se debería considerar la presencia o no de sangrados durante estos tres primeros meses de tratamiento.

La ausencia de sangrados durante la fase aguda y la de tratamiento a largo plazo (primeros tres meses) supondrá que el paciente no ha presentado hemorragias durante el periodo de mayor riesgo hemorrágico de la ETV. Este dato aportará seguridad subjetiva a la hora de valorar estrategias anticoagulantes futuras, aunque no eximirá de realizar una valoración del riesgo hemorrágico estructurada y repetida durante el seguimiento.

Se recomienda realizar una valoración del riesgo hemorrágico en todos los pacientes con indicación de anticoagulación extendida, al inicio de esta y posteriormente de forma semestral o anual. Esta valoración se debería realizar preferiblemente con escalas como RIETE, VTE-BLEED o la CHAP, que incluyen factores de riesgo modificables y están bien respaldadas con ensayos clínicos en pacientes tratados específicamente en prevención secundaria de ETV.

Se pueden encontrar dos situaciones posibles ante las que hay que tener actitudes distintas:

- Paciente con indicación fuerte de anticoagulación extendida por alto riesgo de recurrencia de ETV (ETV recurrente, cáncer o síndrome antifosfolípido, entre otros). En estos casos, la indicación de la terapia anticoagulante extendida dependerá en menor medida del riesgo hemorrágico. A pesar de ello, habrá que estar pendientes de él para minimizar los posibles eventos hemorrágicos. Por ello, se recomienda realizar una valoración estructurada con una escala de valoración de riesgo hemorrágico en el momento de inicio de la terapia anticoagulante extendida y periódicamente cada 6-12 meses a partir de entonces. El objetivo en cada evaluación será identificar los nuevos factores de riesgo que vayan sucediendo durante el seguimiento, tratar de solucionar los modificables y minimizar los potencialmente modificables. En caso de que durante el seguimiento aparezcan nuevos factores no modificables, habrá que considerar su gravedad y revalorar los fármacos disponibles, por si un cambio de tratamiento anticoagulante pudiera resultar beneficioso para el paciente.
- Paciente con otras indicaciones de anticoagulación extendida (ETV sin factor de riesgo identificable o con factor de riesgo menor no reversible). En este caso, se deberá realizar una valoración estructurada del riesgo hemorrágico cuando se plantee el inicio de la terapia anticoagulante, y en caso de que el paciente presentara un riesgo hemorrágico alto asociado a factores no modificables, se podría llegar a suspender la indicación de anticoagulación extendida. Para tomar esta decisión, se deberá involucrar al paciente en la decisión clínica, exponiendo el equilibrio beneficio-riesgo de forma clara. Si la valoración del riesgo hemorrágico tras la corrección de los factores de riesgo modificables muestra un riesgo medio o bajo, se recomienda mantener la anticoagulación extendida (siempre que esté indicada por probabilidad de recurrencia de la ETV), con revaloración periódica cada 6 o 12 meses. Si en cualquier momento del seguimiento el paciente presentara una evolución del riesgo hemorrágico a riesgo alto, se debería revalorar la indicación de anticoagulación extendida y llegar a suspenderla siempre que el paciente esté de acuerdo y comprenda los riesgos.

En el tratamiento extendido de la ETV, también existen diversas opciones farmacológicas para el tratamiento anticoagulante. En el caso de los pacientes con síndrome antifosfolípido y triple positividad, no se aconseja el uso de ACOD. Las HBPM son el tratamiento que presenta mayor evidencia en la prevención primaria y secundaria de la ETV durante todo el embarazo y el puerperio. Apixabán y rivaroxabán han demostrado que su uso en dosis reducidas en prevención secundaria en pacientes no oncológicos con ETV no es inferior en efectividad a las dosis plenas. A igual efectividad, las dosis reducidas podrían asociarse a una menor frecuencia o gravedad de eventos hemorrágicos, pero esta afirmación no se ha podido comprobar en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha^{38,39}.

Valoración del riesgo hemorrágico en ETV y paciente oncológico

La valoración del riesgo hemorrágico en el paciente oncológico es muy difícil de estratificar, debido a que la heterogeneidad de la enfermedad oncológica y sus múltiples tratamientos generan perfiles de riesgo de difícil estandarización.

En general, en ETV asociada a enfermedad oncológica, se debe mantener la anticoagulación hasta su curación. Durante este periodo, la valoración del riesgo hemorrágico se debería hacer con mayor frecuencia en el paciente oncológico que en el no oncológico, ya que su situación es muy cambiante. Parece razonable realizar de forma trimestral o semestral una valoración estructurada, que en este caso también se deberá acompañar de una valoración de la situación de la enfermedad oncológica y sus perspectivas.

De este modo se intentará controlar aquellos factores de riesgo de sangrado modificables, ajustar el tratamiento anticoagulante a aquel más adecuado para cada situación y, en caso de riesgo hemorrágico elevado por la situación oncológica, valorar de forma

individualizada y mediante un equipo multidisciplinar el beneficio riesgo de la terapia anticoagulante para un manejo terapéutico individualizado.

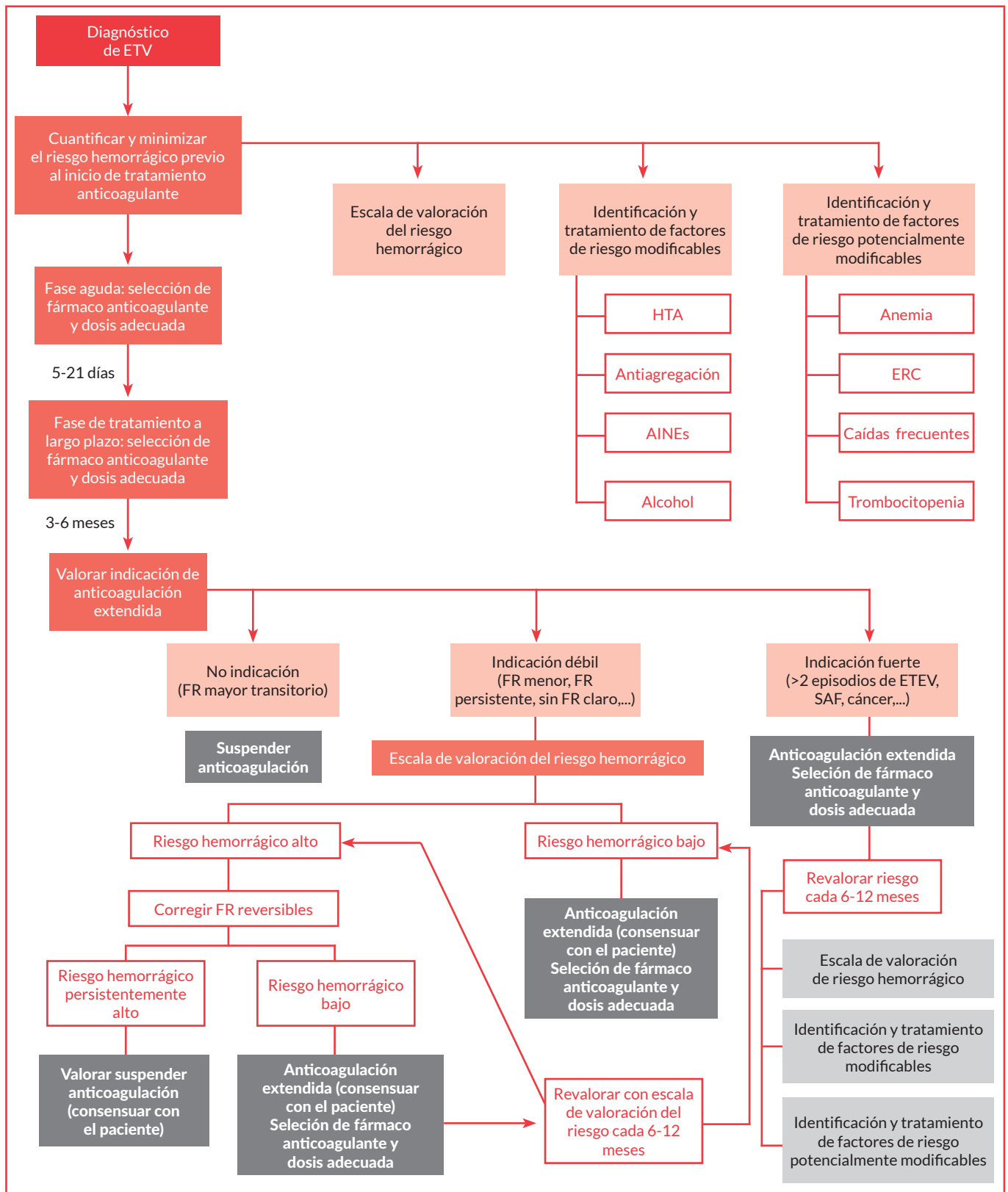
Por lo referente a las alternativas farmacológicas, los pacientes con ETV asociada a cáncer pueden recibir a fecha de hoy HBPM y los ACOD con actividad anti-Xa. En este sentido, cabe remarcar que, en los pacientes afectos de ETV asociada a cáncer gastrointestinal y genitourinaria, los ACOD presentan un riesgo hemorrágico aumentado en relación con HBPM⁴⁰⁻⁴².

Pese a los ensayos clínicos prometedores en ACOD y enfermedad oncológica, hay que tener en cuenta la probable infraestimación de los pacientes con enfermedad avanzada o metastática en los ensayos clínicos que demuestran la seguridad de ACOD en enfermedad oncológica, así como la frecuente presencia de trombocitopenia secundaria a quimioterapia. Son escasas las recomendaciones respecto al uso de anticoagulación en pacientes con trombocitopenia asociada a quimioterapia, pero en general, se recomienda: reducir la dosis de anticoagulación al 50% cuando la cifra de plaquetas está entre 30.000-50.000/ μL y cuando la cifra es inferior a 30.000/ μL , retirar la anticoagulación y usar HBPM a dosis de tromboprolifaxis primaria con o sin colocación de filtro de VCI, según la situación clínica^{43,44}.

Además, el paciente con cáncer presenta a menudo un elevado riesgo de interacciones farmacológicas y dificultad para la administración de fármacos por vía oral. Por todo ello, las HBPM todavía tienen y mantendrán un papel importante en el manejo de la ETV en el paciente oncológico.

Como conclusión, y respondiendo al objetivo principal de este manuscrito de plantear una estrategia de valoración aplicable a la práctica clínica, en la Figura 1 se presenta un algoritmo práctico sobre la valoración del riesgo hemorrágico en la ETV.

Figura 1. Algoritmo sobre la valoración del riesgo hemorrágico en la ETV



AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERC: enfermedad renal crónica; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FR: factor de riesgo; HTA: hipertensión arterial; SAF: síndrome antifosfolípido.

Puntos clave

- Debe estimarse el riesgo hemorrágico en todo paciente con ETV como un dato imprescindible para valorar un tratamiento extendido.
 - A pesar de ello, no existe una recomendación sólida sobre cómo cuantificar el riesgo hemorrágico.
 - Cuando se han comparado diferentes escalas de valoración de riesgo hemorrágico, entre ellas, existe una elevada discrepancia en sus resultados, lo que complica su aplicabilidad en la práctica clínica.
 - A pesar de estas limitaciones, el equilibrio entre el riesgo de recurrencia que implican los posibles factores de riesgo asociados a un evento de ETV, junto con la estratificación del riesgo de sangrado, debe ser la clave para decidir si se mantiene la anticoagulación más allá de los tres meses
-

Bibliografía

- Huisman M V, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides S V., Reitsma PH, *et al.* Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(May).
- Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016;388(10063):3060–73.
- Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* [Internet]. 2021;160(6):e545–608. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>
- Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603.
- Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, *et al.* Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019 Jul;366:l4363.
- Khan F, Tritschler T, Kimpton M, Wells PS, Kearon C, Weitz JI, *et al.* Long-Term Risk for Major Bleeding During Extended Oral Anticoagulant Therapy for First Unprovoked Venous Thromboembolism : A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2021 Oct;174(10):1420–9.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692–4.
- Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119–26.
- den Exter PL, Woller SC, Robert-Ebadi H, Masias C, Morange PE, Castelli D, *et al.* Management of bleeding risk in patients who receive anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. *J Thromb Haemost.* 2022;20(8):1910–9.
- Giorgi-Pierfranceschi M, Di Micco P, Cattabiani C, Guida A, Pagan B, Del Valle Morales M, *et al.* Platelet count and major bleeding in patients receiving Vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism, findings from real world clinical practice. *Med (United States).* 2015;94(47):e1944.
- Riva N, Bellesini M, Di Minno MND, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, *et al.* Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism: A multicentre retrospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2014;112(3):511–21.
- Piovella C, Dalla Valle F, Trujillo-Santos J, Pesavento R, López L, Font L, *et al.* Comparison of four scores to predict major bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Intern Emerg Med.* 2014 Dec;9(8):847–52.
- Klok FA, Niemann C, Dellas C, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Feb;41(2):312–20.
- Klok FA, Kooiman J, Huisman M V., Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: A clinically oriented review. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;45(1):201–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00040714>
- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010 Feb;137(2):263–72.
- Mori N, Sotomi Y, Hirata A, Hirayama A, Sakata Y, Higuchi Y. External Validation of the ORBIT Bleeding Score and the HAS-BLED Score in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Using Direct Oral Anticoagulants (Asian Data from the DIRECT Registry). *Am J Cardiol.* 2019 Oct;124(7):1044–8.
- O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, *et al.* The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015 Dec;36(46):3258–64.
- Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz ÁL, *et al.* Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(1):26–31.
- Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, *et al.* Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2010 Jun;8(6):1216–22.
- Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, *et al.* Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J.* 2016 Nov;48(5):1369–76.
- Palareti G, Antonucci E, Mastroiacovo D, Ageno W, Pengo V, Poli D, *et al.* The American College of Chest Physician score to assess the risk of bleeding during anticoagulation in patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2018 Oct;16(10):1994–2002.
- Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999 Mar;159(5):457–60.
- Keller K, Münzel T, Hobohm L, Ostad MA. Predictive value of the Kuijjer score for bleeding and other adverse in-hospital events in patients with venous thromboembolism. *Int J Cardiol.* 2021 Apr;329:179–84.
- Wells PS, Tritschler T, Khan F, Anderson DR, Kahn SR, Lazo-Langner A, *et al.* Predicting major bleeding during extended anticoagulation for unprovoked or weakly provoked venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2022 Aug;6(15):4605–16.
- Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertolotti L, Decousus H, Laporte S, *et al.* Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr;63(16):1675–83.

26. Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, *et al*. Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism. *Intern Emerg Med*. 2019 Oct;14(7):1101-12.
27. Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Ph D, Thompson J, *et al*. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *Zeitschrift für Gefassmedizin*. 2013;10(3):25-6.
28. Bailey AL. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *Cardiol Rev*. 2012;28(3):1287-97.
29. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(2).
30. Cunningham D, *et al*. Subcutaneous Fondaparinux versus Intravenous Unfractionated Heparin in the Initial Treatment of Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
31. Buller H, Davidson B, Decousus H. Fondaparinux or enoxaparin for initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: Randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1259.
32. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, Ruiz-Gimenez N, Guijarro R, Marchena PJ, *et al*. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008 Nov;100(5):789-96.
33. Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications - clinical presentation and therapeutic options. *Thromb Res*. 2008;122(SUPPL. 2):0-5.
34. Linkins, Choi PO, Douketis JD. Clinical Impact of Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism A Meta-Analysis Background: Clinicians should consider the clinical impact of. 2003;(C):893-901. Available from: www.annals.org
35. Leroyer C, Bressollette L, Oger E, Mansourati J, Chèze-Le Rest C, Nonent M, *et al*. Early versus delayed introduction of oral vitamin K antagonists in combination with low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis. a randomized clinical trial. The ANTENOX Study Group. *Haemostasis*. 1998;28(2):70-7.
36. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010 May;152(9):578-89.
37. Klok FA, Huisman M V. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135(10):724-34.
38. Vasanthamohan L, Boonyawat K, Chai-Adisaksopha C, Crowther M. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1288-95.
39. Klok FA, Ageno W, Ay C, Bäck M, Barco S, Bertolotti L, *et al*. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: A position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Ather. *Eur Heart J*. 2022;43(3):183-9.
40. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's choice - Efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2014;48(5):565-75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.001>
41. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, van Es N, Beyer-Westendorf J, Carrier M, *et al*. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost*. 2018 Aug;118(8):1439-49.
42. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, *et al*. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):905-15.
43. Becattini C, Kokorin VA, Lesniak W, Marin-Leon I, Medrano FJ, Morbidoni L, *et al*. Pulmonary embolism - An EFIM guideline critical appraisal and adaptation for practicing clinicians. Vol. 96, *European journal of internal medicine*. Netherlands; 2022. p. 5-12.
44. Napolitano M, Saccullo G, Marietta M, Carpenedo M, Castaman G, Cerchiara E, *et al*. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfus*. 2019 May;17(3):171-80.

