

## APIXABAN EN EL TRATAMIENTO DE TROMBOSIS VENOSA ASOCIADA A IMPLANTE DE MARCAPASOS DEFINITIVO

SEBASTIÁN CARRIZO<sup>1</sup>, JORGE A. FIGUEROA<sup>1</sup>, ALEJANDRO VIVERO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Sanatorio de la Cañada, <sup>2</sup>Servicio de Angiología, Instituto Oultom, Córdoba, Argentina

**Resumen** La enfermedad tromboembólica venosa es la tercera enfermedad vascular en morbi-mortalidad. Los nuevos anticoagulantes orales se presentan como una eficaz y segura alternativa a la terapia antitrombótica convencional. Recientemente se ha aprobado la utilización de apixaban para el tratamiento de la trombosis venosa profunda. Se presenta el caso clínico de un paciente anciano de alto riesgo hemorrágico, con antecedente de cáncer y reciente implante de marcapaso, que consultó por trombosis venosa del brazo ipsilateral al implante, al cual se trató exitosamente con apixaban.

**Palabras clave:** apixaban, trombosis venosa, marcapasos definitivo

**Abstract** *Apixaban in the treatment of venous thrombosis associated with permanent pacemaker implantation.* Venous thromboembolism is the third vascular disease in morbidity and mortality. The new oral anticoagulants are presented as an effective and safe alternative to conventional antithrombotic therapy. Apixaban has been recently approved to use for the treatment of deep vein thrombosis. A case of an elderly patient, with high risk of bleeding, a history of cancer, and recent pacemaker implant, who consulted for superficial venous thrombosis of the ipsilateral arm to the implant, which was successfully treated with apixaban is here presented.

**Key words:** apixaban, venous thrombosis, artificial pacemaker

La enfermedad tromboembólica venosa tiene una incidencia anual de uno a dos casos por 1000 habitantes, constituyendo la tercera causa de muerte vascular<sup>1</sup>. La edad es un factor de riesgo para tromboembolismo venoso. El riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia de pulmón es 4 a 6 veces más alto en mayores de 70 años, comparado con jóvenes<sup>2</sup>. A esto se añade que la edad también aumenta el riesgo de sangrado relacionado con el tratamiento anticoagulante<sup>3,4</sup>. El riesgo de sangrado mayor en anticoagulados es 2.5% por año en mayores de 80 años, comparado con un 0.9% en jóvenes<sup>5</sup>. Otro factor importante para la trombosis venosa, en miembros superiores, es el implante de marcapasos definitivo. Si bien la tasa de trombosis venosa sintomática post-implante varía entre un 0.5% a 5%<sup>6</sup>, la incidencia de trombosis asintomática puede alcanzar incluso 20%<sup>6</sup>. Hasta hace algunos años, los antagonistas de la vitamina K eran los únicos fármacos orales para el tratamiento anticoagulante. Debido a su variable farmacocinética su utilización es compleja, en especial en paciente ancianos,

donde las comorbilidades y concomitante medicación pueden aumentar el riesgo de sangrado<sup>8</sup>. Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) representan una novedosa terapéutica oral antitrombótica, asociada a una farmacocinética predecible y un riesgo de sangrado más estable<sup>9</sup>. Se presenta el caso de un paciente anciano con trombosis venosa asociada a implante reciente de marcapaso y un alto riesgo de sangrado tratado con apixaban.

### Caso clínico

Hombre de 95 años que ingresó a la consulta de cardiología para evaluación prequirúrgica, pendiente de cistoscopia por un pólipo de vejiga y episodios de hematuria intermitentes secundarios. Presentó como antecedentes hipertensión y cáncer de próstata tratado con radioterapia en el año 2005. Fue medicado con enalapril 5 mg dos veces al día. Durante la anamnesis refirió disnea NYHA CF III y astenia marcada de dos semanas de evolución. Los exámenes de laboratorio eran normales. El electrocardiograma (ECG) presentaba un bloqueo completo del nodo aurículo-ventricular (BAV 3º), con una frecuencia cardiaca de 30 latidos por minuto. Se indicó colocación de marcapasos (MPD), por lo que se implantó a través de la vena subclavia izquierda un marcapasos unicameral con estimulación ventricular. No se indicó aspirina por los episodios de hematuria. A los dos meses del implante de MPD, concurrió nuevamente a la consulta por presentar induración del sistema venoso superficial del brazo y antebrazo izquierdos, sin edemas del miembro, refiriendo solo un pequeño dolor funcional en el hombro ipsilateral (Fig. 1). Se

Recibido: 16-IV-2015

Aceptado: 27-X-2015

**Dirección postal:** Dr. Sebastián Carrizo, Sanatorio de la Cañada, Av. Pueyrredón 650, 5000 Córdoba, Argentina

e-mail: sebastian\_carrizo@live.com

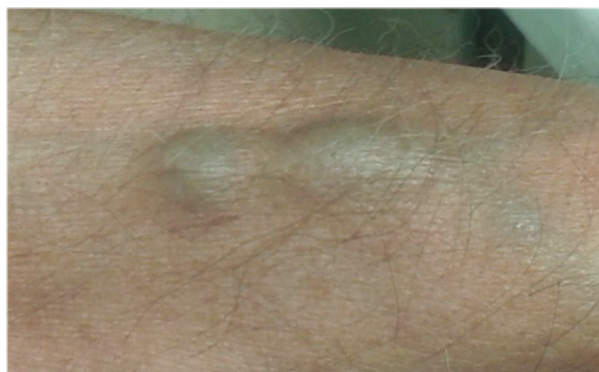


Fig. 1.– Dilatación e induración de venas superficiales del antebrazo izquierdo.

realizó una ecografía Doppler venosa, que informó trombosis venosa superficial (TVS), sin TVP (Fig. 2). Ante los episodios reiterados de hematuria y el bajo peso (45 kg), se decidió indicarle apixaban 2.5 mg dos veces al día, con el objetivo de evitar la progresión a una TVP. A las 48 horas de tratamiento la induración se había reducido en tamaño y extensión. A la semana de seguimiento, los síntomas habían desaparecido. Durante cuatro meses de seguimiento no presentó recidiva de la trombosis, pero sí un nuevo episodio de hematuria leve por lo que se suspendió el apixaban. A los 6 meses post-implante no presentó nuevos síntomas de trombosis pero, por continuar en forma intermitente con hematuria, se realizó en forma paliativa resección trans-uretral de próstata. El procedimiento fue llevado a cabo sin complicaciones y el paciente fue dado de alta, con apixaban 2.5 mg como tromboprolifaxis. Un mes post-cirugía el paciente continuaba asintomático.

## Discusión

Se presenta el caso de un paciente anciano con múltiples comorbilidades protrombóticas (mayor de 70 años, implante de marcapasos reciente, antecedente de cáncer)<sup>10</sup>, y un alto riesgo de sangrado (episodios de hematuria intermitentes), que sufrió una TVS en el brazo ipsilateral al implante del marcapasos. Si bien la TVS se considera una afección benigna, puede relacionarse a TVP, en especial cuando se asocia a cáncer<sup>11</sup>. Este hecho nos hizo considerar la necesidad de utilizar un agente antitrombótico oral, efectivo y seguro.

El implante de marcapasos puede presentar diversas complicaciones, asociadas principalmente al sistema intravascular venoso (trombosis, estenosis venosa, endocarditis derecha)<sup>6,7</sup>. Si bien la trombosis venosa es un hallazgo asintomático en casi un tercio de los pacientes sometidos a implante de marcapasos, las complicaciones graves son inferiores al 3.5%<sup>6</sup>.

El uso de antiagregantes para prevenir la trombosis venosa es ineficaz. En un registro de incidencia de TVP post-quirúrgica, del 3.3% de pacientes que desarrollaron trombosis, el 80% se encontraba en tratamiento profiláctico con aspirina<sup>12</sup>. Asimismo, en el estudio BAFTA, donde se comparó la utilización de aspirina vs. warfarina para la prevención de accidente cerebro-vascular (ACV) en

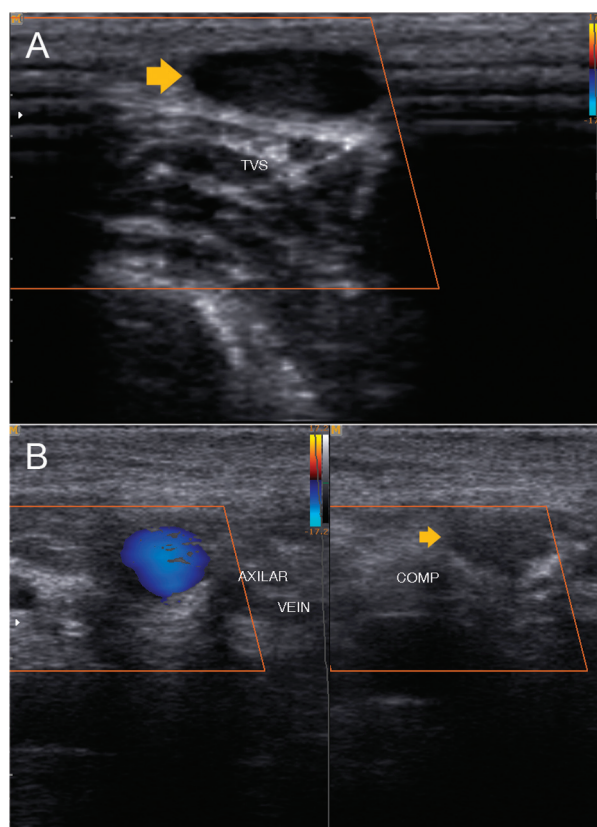


Fig. 2.– Ecografía Doppler color venoso de antebrazo izquierdo 24 horas después del inicio del tratamiento. A: Se observa una vena superficial (flecha) que no colapsa a la compresión, con falta de flujo Doppler color en su interior, y con contenido ecogénico compatible con trombosis. B: Se observa la vena axilar derecha con flujo Doppler color conservado (izquierda, en azul), que puede comprimirse con facilidad (derecha), sin contenido en su interior (flecha)

pacientes de 75 años o más con fibrilación auricular (FA), el riesgo de hemorragia intracraneal fue de 1.6% y 1.4% respectivamente ( $p > 0.05$ ), lo que no demostró seguridad para la aspirina en cuanto al índice de sangrado respecto de los antagonistas de la vitamina K<sup>13</sup> (AVK).

Recientemente, estudios observacionales han sugerido el uso de NACO para la profilaxis de trombosis asociada a marcapasos<sup>14,15</sup>. En un meta-análisis del uso de AVK vs. NACO, para la prevención de TEP y ACV en ancianos, Sharma y col. describen una similar eficacia antitrombótica entre los fármacos analizados, con un incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal para el dabigatran 150 mg, y una disminución del mismo para apixaban y endoxaban, respecto de los AVK<sup>16</sup>. Sin embargo, estos investigadores concluyen que la información publicada sobre apixaban es insuficiente y se requiere de estudios de mayor envergadura para establecer el riesgo de sangrado asociado a su uso<sup>16</sup>. Así mismo, un meta-

análisis que analizó la seguridad del uso de NACO vs. AVK, en pacientes con FA, concluyó que los NACO son más seguros que la warfarina en esta población<sup>17</sup>. En el estudio aleatorizado, doble ciego, AMPLIFY, se comparó apixaban, con tratamiento convencional de TVP<sup>1</sup>. Al comparar los resultados en un sub-análisis, los pacientes de 75 años o más tratados con warfarina presentaron similar efectividad, pero con un incremento de los efectos adversos al compararlos con el grupo menor a 75 años. Por el contrario, en el brazo tratado con apixaban, la eficacia fue similar, sin incrementar los efectos adversos entre los mayores y menores a 75 años<sup>5</sup>. Por esta razón, es que luego de discutir el caso clínico en junta médica, se decidió la utilización de apixaban, ajustada a edad y peso, para evitar la progresión de la enfermedad tromboembólica.

En conclusión, en pacientes de edad avanzada, con un alto riesgo trombótico asociado a implante de marcapasos, con alto riesgo hemorrágico, la utilización de apixaban puede considerarse como una efectiva y segura opción para la prevención de TVP.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
2. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2260-5.
3. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E, et al. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2575-7.
4. Korin J. Hemorragia por dicumarínicos. Incidencia, factores de riesgo y comparación con los nuevos anticoagulantes orales. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 419-24.
5. Geldhof V, Vandenbrielle C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thromb J* 2014; 12: 21.
6. Lelakowski J, Domagała TB, Rydlewska A, et al. Effect of selected prothrombotic and proinflammatory factors on the incidence of venous thrombosis after pacemaker implantation. *Kardiol Pol* 2012; 70: 260-7.
7. van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, et al. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1258-62.
8. Siguret V, Pautas E, Gouin-Thibault I. Vitamin K antagonist use in the elderly: special considerations. *Future Cardiol* 2007; 3: 321-30.
9. Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thromb Res* 2012; 129: 107-15.
10. Kodani T, Mine T, Kishima H, Ashida K, Masuyama T. Spontaneous subclavian venous occlusion before electronic device implantation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015; 23: 530-4.
11. Brown KR, Rossi PJ. Superficial venous disease. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 963-82.
12. Dixon J, Ahn E, Zhou L, Lim R, Simpson D, Merriman EG. Venous thromboembolism rates in patients undergoing major hip and knee joint surgery at Waitemata District Health Board: a retrospective audit. *Intern Med J* 2015; 45: 416-22.
13. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarine versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.
14. Michalek P, Kubaszek-Kornatowska A, Pregowska-Chwala B. Late pacemaker lead thrombosis treated with rivaroxaban. *Kardiol Pol* 2014; 72: 840.
15. Rowley CP, Bernard ML, Brabham WW, et al. Safety of continuous anticoagulation with dabigatran during implantation of cardiac rhythm devices. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1165-8.
16. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015; 132: 194-204.
17. Rong F, Jia B, Huang P, Lynn HS, Zhang W. Safety of the direct-acting anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Thromb Res* 2015; 135: 1117-23.