

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en medicina interna

Alfredo Cabrera-Rayó^a, Ricardo Martínez-Zubieta^b, Pedro Sobrevilla-Calvo^c, Carlos Cantú-Brito^d, Ernesto Alcántar-Luna^e, Isaac Martín Vázquez-Delgado^{f*}, Daniel Xibillé-Friedmann^g

^aUnidad de Medicina Crítica, Hospital General 1º de octubre I.S.S.S.T.E. México D.F., México.

^bAsociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, México D.F., México.

^cSubdirección de Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^dAsociación Mexicana de Enfermedad Vascular Cerebral, México D.F., México

^eDivisión de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

^fColegio Mexicano de Medicina de Emergencia, A.C. Tlalnepantla, Estado de México, México

^gColegio Mexicano de Reumatología, México D.F., México

RESUMEN

La mayoría de los pacientes hospitalizados tienen uno o más factores de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV), causa importante de morbilidad intrahospitalaria por lo que la trombopropilaxis se aplica a todo paciente con factores de riesgo. Las heparinas de bajo peso molecular son de elección para la trombopropilaxis farmacológica. La posibilidad de ETV en pacientes hospitalizados no quirúrgicos se estima por su nivel de riesgo (bajo, moderado, alto o muy alto). En este capítulo se hacen recomendaciones importantes para la prevención de la ETV en pacientes hospitalizados con patología no quirúrgica. El síndrome de anticuerpos antifosfolípido se asocia a trombosis venosa o arterial e historia obstétrica adversa. El riesgo relativo de trombosis es de 2 a 4 y la recurrencia va de 18.7% / año. El embarazo y posparto se consideran trombófilas ya que aumentan los factores hemostáticos y la cuenta plaquetaria y disminuyen la antitrombina y la proteína S. La trombopropilaxis se recomienda con historia o en presencia de ETV. Los estrógenos aumentan la posibilidad de ETV por lo que cada paciente debe ser evaluada en cuanto a su riesgo trombótico antes de iniciar esta terapia. Los pacientes con cáncer representan 15 a 20% del total de ETV. Diez por ciento de los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) idiopática desarrollan cáncer en los siguientes 12 a 24 meses. Representa un tipo especial de trombófilia al que se asocian factores de riesgo especiales. En las unidades de cuidados intensivos, la TVP alcanza una tasa de hasta 80% de TVP ya que estos enfermos tienen factores de riesgo acumulativos para ETV. Se hacen recomendaciones generales para diversos tipo de pacientes en estas unidades. Los enfermos con enfermedades neurológicas también son candidatos a trombopropilaxis. Se sugieren estrategias trombopropilácticas para las afecciones más frecuentes como el infarto y hemorragia cerebral y la trombosis venosa cerebral.

ABSTRACT

Most hospitalized patients have one or more risk factors to develop venous thromboembolic disease (VTD), an important cause of in-hospital morbidity and mortality. Therefore, thromboprophylaxis must be indicated in all patients with risk factors. Low molecular weight heparins are the main drugs for pharmacological thromboprophylaxis. Possibility of VTD in hospitalized non-surgical patients is estimated by the level of risk associated (low, moderate, high and very high). In this section, some important recommendations are made for the prevention of VTD in hospitalized patients with non-surgical diseases. Antiphospholipid antibody syndrome is associated with both, venous and arterial thrombosis and adverse obstetric history. The relative risk of thrombosis is between 2 and 4 and the recurrence rises up to 18.7% / year. Pregnancy and puerperium are thrombophilic states because they elevate the plasma concentration of hemostatic factors and the platelet count and diminish antithrombin and protein S plasma levels. Thromboprophylaxis is recommended in case of antecedent or current presence of VTD. Since estrogens raise the possibility of VTD each patient must be evaluated in terms of her thrombotic risk before starting this kind of therapy. Cancer patients represent 15 to 20% of total cases of VTD. Ten per cent of patients with idiopathic deep vein thrombosis (DVT) develop cancer in the following 12 to 24 months. Cancer represents a special thrombophilia associated to very specific prothrombotic risk factors. In intensive care units DVT reaches an 80% incidence because these patients have accumulative risk factors for VTD. Some general recommendations are done for different types of patients in these units. Patients with neurological diseases are also candidates for thromboprophylaxis. We suggest some thromboprophylactic strategies for the most common entities such as stroke and cerebral hemorrhage as well as for cerebral vein thrombosis.

Palabras clave:

Trombopropilaxis, heparinas de bajo peso molecular, pacientes hospitalizados no quirúrgicos.

Key words:

Thromboprophylaxis, low molecular weight heparins, non-surgical hospitalized patients

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Isaac Martín Vázquez Delgado. Colegio Mexicano de Medicina de Emergencia, AC. Convento de Churubusco No.1, Jardines de Santa Mónica, Tlalnepantla, C.P. 54050 Edo. Mex., México

Como se revisó antes, la mayoría de los pacientes hospitalizados suelen tener uno o más factores de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (Cuadro I).¹⁻³ Ésta es una causa importante de morbimortalidad intrahospitalaria por lo que la tromboprofilaxis es necesaria en todo paciente con factores de riesgo. Las ventajas de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (monodosis, reducción del riesgo hemorrágico y de trombocitopenia inducida por heparina), las convierte en fármacos de elección para la tromboprofilaxis farmacológica. La posibilidad de desarrollar ETV en pacientes hospitalizados no quirúrgicos se estima acorde al nivel de riesgo (bajo, moderado, alto o muy alto) como se describe en Cuadro II. Una vez obtenido el riesgo se aplican las medidas tromboprotectoras para cada caso⁴ (Cuadro III). Se analizan a continuación algunos factores de riesgo en pacientes hospitalizados con patología no quirúrgica. El esquema simplificado para la tromboprofilaxis farmacológica en pacientes no quirúrgicos médicos incluye dos modalidades: 1. Enoxaparina 40 mg/día SC; 2. Fondaparinux 2.5 mg/día SC.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípido

Estado trombofílico con presencia de anticuerpos que se unen a proteínas y que requieren de fosfolípidos con carga negativa para su función (anticardiolipinas, anticoagulante lúpico o ambos). Se asocia a trombosis venosa o arterial y con historia obstétrica adversa.⁶ El riesgo relativo de un evento trombótico es de 2 a 4 y la posibilidad de recurrencia es de 18.7%/año.⁷ En ausencia de trombosis, la anticoagulación raramente se justifi-

Cuadro I. Factores de riesgo para ETV en paciente médicos no quirúrgicos

Edad mayor de 40 años
Inmovilización prolongada
Embarazo
Estado posparto
Fractura ósea
Cirugía general
Cirugía ortopédica
Cáncer
Sepsis
TEP previa
Insuficiencia venosa crónica
Síndrome nefrótico
Policitemias
Uso de estrógenos
Algunos quimioterápicos
Hiperhomocisteinemia
Enfermedad inflamatoria intestinal
Insuficiencia cardiaca congestiva
Infarto agudo de miocardio
Trombofilia hereditaria
Síndrome antifosfolípidos
Lupus eritematoso sistémico
Trastornos mieloproliferativos
Púrpura trombótica trombocitopénica
Hemoglobinuria paroxística nocturna

ca; luego de cualquier trombosis arterial o venosa se recomienda la prevención secundaria con anticoagulante oral hasta alcanzar un INR entre 2.0 y 3.0 por tiempo indefinido.⁸

Embarazo y posparto

Ambos se consideran trombofilias ya que aumentan la concentración plasmática de los factores I, VII, VIII, IX, X, XI y XII y la cuenta plaquetaria y disminuyen la concentración plasmática de antitrombina y de la proteína S. El riesgo de ETV aumenta si hay otros factores como trombofilia hereditaria, tabaquismo, venas varicosas o historia de trombosis venosa superficial.⁹ La tromboprofilaxis se recomienda con historia o en presencia de ETV. Las alteraciones de la coagulación se extienden hasta dos meses luego del parto. En el embarazo las mujeres en riesgo deben recibir HBPM ya que los anticoagulantes orales están contraindicados.

Administración de estrógenos

Su uso como anticonceptivos aumenta tres veces la posibilidad de ETV.¹⁰ En la posmenopausia aumenta al doble el riesgo de ETV. Si se considera el tiempo de administración, el riesgo aumenta 3.2 veces para eventos adicionales en el primer año y 1.2 después del primer año.¹¹ Se recomienda evaluar individualmente cada paciente que va a recibir estos fármacos. En caso de historia familiar de trombosis o ETV recurrente, es preferible evitarlos.

Viajes

La ETV es una complicación posible de los viajes aéreos prolongados.¹² Se recomienda que en personas sin factores de riesgo alto que realicen vuelos mayores de 5,000 Km o de más de 8 horas utilicen medias de compresión (20 a 30 mmHg por debajo de la rodilla), que deambulen frecuentemente y se mantengan hidratados.¹³ En pacientes con riesgo alto (antecedente de tromboembolia pulmonar (TEP) o trombofilia, cirugía mayor o de cadera o rodilla seis semanas atrás, cáncer, falla cardíaca con fracción de expulsión (<20%), además de las medidas anteriores deben recibir 2 a 4 horas antes del viaje una dosis de enoxaparina de 1 mg/Kg¹⁴

Cáncer

Estos pacientes representan 15 a 20% del total de ETV.¹⁵ Un 10% de los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) idiopática desarrollan cáncer en los siguientes 12 a 24 meses. La mortalidad en estos enfermos aumenta hasta 36% si existe una trombosis¹⁶ y es la segunda causa de muerte en estos enfermos. El cáncer representa un tipo especial de trombofilia caracterizada por diversas anormalidades del sistema de coagulación, disfunción endotelial y flujo sanguíneo anormal por aumento de la viscosidad y estasis. Los factores asociados con un riesgo mayor de ETV son: quimioterapia, movilidad reducida, cirugía mayor y uso de catéter venoso central.

Cuadro II. Normas de decisión diagnóstica de Wells modificada.⁵

Características clínicas	Puntos
Cáncer activo (en tratamiento actual o en los 6 meses previos)	1
Parálisis o reciente inmovilización con yeso de las extremidades inferiores	1
Reposo en cama >3 días o cirugía mayor en las últimas 12 semanas que requirió anestesia regional o general	1
Trayecto indurado a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Edema completo de la extremidad	1
Aumento en la perimetría de la pantorrilla >3 cm en comparación con la extremidad sana (circunferencia medida a 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema limitado a la extremidad sintomática	1
Red venosa superficial colateral (no varicosa)	1
TVP anteriormente documentada	1
Diagnóstico alternativo similar a la trombosis venosa profunda	-2

El paciente con cáncer que recibe quimioterapia citotóxica o estrógenos tiene un mayor riesgo de ETV, sin embargo, se requieren más estudios para demostrar la utilidad y seguridad de la tromboprofilaxis farmacológica ya que estos pacientes tienen factores de riesgo hemorrágico, frecuentemente. Se debe individualizar cada caso para usar tromboprofilaxis. La prevención primaria puede ser útil en enfermos encamados con un padecimiento o complicación agudos y usarse acorde al riesgo de trombosis. La dosis de HBPM en pacientes no quirúrgicos va de 4,000 a 5,000 Uanti-Xa/día de acuerdo a los estudios MEDENOX¹⁷ y PREVENT. También se emplea fondaparinux en dosis de 2.5 mg/día.

La trombosis asociada a un catéter venoso central es infrecuente: 0.02 a 0.92/1000 catéteres/día. La mayoría son clínicamente "silenciosas" y no oclusivas por lo que no se recomienda indicar profilaxis rutinariamente. En tromboprofilaxis secundaria, el porcentaje de recurrencia de la ETV es 20.7% en pacientes con cáncer y 6.8% sin cáncer. La frecuencia de hemorragia con tratamiento antitrombótico va de 12 a 13% en enfermos con cáncer y de 2 a 5% sin cáncer. El estudio CLOT comparó dalteparina vs. warfarina en tromboprofilaxis secundaria de ETV. La HBPM fue más eficaz con igual seguridad que warfarina mientras que, en otro estudio, dalteparina redujo el riesgo de TVP en 52%.¹⁸

Cuadro III. Clasificación del riesgo de ETV en pacientes hospitalizados no quirúrgicos*

Nivel de riesgo	TVP %		TEP %		Estrategia de Prevención
	Distal	Proximal	No mortal	Mortal	
Bajo					
Catéteres venosos					
Obesidad (IMC>25)	2	0.4	0.2	<0.01	Deambulación temprana, hidratación adecuada, DCM
Venas varicosas					
Moderado	10-20	2-4	1-2	0.1-0.4	Deambulación temprana, hidratación, DCM, HBPM
Estrógenos en dosis altas					
Alto	20-40	4-8	2-4	0.4-1	Hidratación adecuada, DCM, HBPM
Inmovilización >4 días					
IAM					
ICCV					
Embarazo y puerperio					
Cáncer					
Historia familiar de trombosis					
Muy alto	40-80	10-20	4-10	0.2-5	Hidratación adecuada, DCM, HBPM
EVC					
Politraumatismos					
Trauma medular					
Pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos					

IAM: infarto agudo de miocardio; ICCV: insuficiencia cardiaca congestiva venosa; EVC: enfermedad vascular cerebral; *: modificado de referencia.⁴; DCM: dispositivos de comprensión mecánica; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: trombosis pulmonar

Pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI)

Mediante ultrasonido dóbpler, se alcanza una tasa de hasta 80% de TVP en estas unidades la cual varía dependiendo de las características médicas o quirúrgicas del enfermo en la primera semana de internamiento en la UCI. La TEP puede causar o contribuir con 50,000 a 200,000 muertes/año. Estos enfermos tienen diversos factores de riesgo para ETV que tienen efecto acumulativo (cirugía mayor, falla cardiaca, estasis venosa por el reposo prolongado, sepsis, obesidad, cáncer, lesión medular espinal, quemaduras y trauma). En pacientes con APACHE >25.5, la prevalencia de TVP es 2.7% (IC95%:1.1-5.5) y la incidencia es 9.6% (IC95%:6.3-13.8). En esta población los factores de riesgo independientes para TVP son: a. Historia familiar de ETV (riesgo relativo (RR): 4%); b. Falla renal terminal (RR: 3.7%); c. Transfusión plaquetaria (RR: 3.2%); d. Uso de vasopresores (RR: 2.8%). En un estudio, los pacientes con TVP tuvieron mayor duración de ventilación mecánica ($p=0.03$), de estancia en terapia intensiva ($p=0.005$) y de hospitalización ($p<0.001$) que los enfermos sin TVP.¹⁹ Desafortunadamente, hay poca información de tromboprofilaxis en el enfermo grave aunque es obvio su riesgo alto de ETV. Por esto, se sugieren las siguientes indicaciones generales para estos enfermos: a. Debe evaluarse el riesgo de ETV en todo enfermo en la UCI; b. El paciente con riesgo hemorrágico alto debe recibir tromboprofilaxis mecánica con dispositivos de compresión mecánica (DCM) y/o medias de compresión graduada (MCG); c. El enfermo con riesgo moderado o alto debe recibir dosis bajas de heparina no fraccionada (HNF) (3,000 a 5,000 UI SC/12 horas) o HBPM.

Por otra parte, sugerimos las siguientes recomendaciones por grupos de enfermos especiales:

- a. Enfermos neuroquirúrgicos.
 - a.1. Profilaxis con DCM.
 - a.2. Tromboprofilaxis combinada con DCM y profilaxis farmacológica con dosis bajas de HNF o HBPM en enfermos de alto riesgo.
- b. Enfermos con trauma (politrauma o trauma mayor).
 - b.1. Tromboprofilaxis en enfermos con al menos un factor de riesgo para ETV, sobre todo si existen fracturas de pelvis y/o miembros inferiores.
 - b.2. HBPM en caso de no existir contraindicación.
 - b.3. DCM en enfermos con contraindicación de cualquier tipo de heparina.
- c. Enfermos quemados
 - c.1. No existen guías para este grupo de enfermos pero la ocurrencia de uno o más factores de riesgo para TVP es frecuente, sobre todo en enfermos con quemaduras profundas de segundo grado y de tercer grado (20).
 - c.2. Uso rutinario de profilaxis en enfermos quemados si no existe contraindicación hemorrágica.
 - c.3. Uso de HBPM o dosis bajas de HNF.
- d. Enfermos con lesión medular espinal.
 - d.1. Tromboprofilaxis en enfermos con lesión medular aguda sin contraindicación antitrombótica.
 - d.2. HBPM con o sin tromboprofilaxis mecánica.
 - d.3. No se recomienda el uso aislado de dosis bajas de HNF y DCM.

Infarto cerebral agudo

La ETV es común en pacientes con infarto cerebral agudo. Sin tromboprofilaxis, hasta 75% de los pacientes con hemiplejia luego de un infarto cerebral agudo desarrollan TVP y hasta 20% una TEP la cual es fatal en 1 a 2% de los casos. Las heparinas y los heparinoides son útiles. Sin embargo, un meta-análisis reciente encontró que las HBPM y los heparinoides son más eficaces que HNF con una reducción significativa de ETV (RRR = 0.52; IC95%: 0.35-0.79; $p=0.002$).²¹

Hemorragia intracerebral

El 16% de los pacientes a quienes se aplican MCG desarrollan ETV detectada por ultrasonido dóbpler; el riesgo se reduce a 5% si se someten a DCM. La tromboprofilaxis farmacológica es potencialmente riesgosa por la hemorragia cerebral misma.

Trombosis venosa cerebral

Se considera un estado protrombótico y como tal se trata con antitrombóticos en la etapa aguda si no existen contraindicaciones (infarto venoso hemorrágico). La recurrencia de ETV a plazo largo parece baja (5 a 6%) en pacientes que tuvieron trombosis venosa cerebral por lo que la tromboprofilaxis se recomienda sólo por 3 a 6 meses, excepto si existe algún tipo de trombofilia persistente.²²

Referencias

1. Huber O, Bournameaux H, Bourst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. *Arch Surg* 1992;127:310-313.
2. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Hass S, Hull R, et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust and the International Union of Angiology. Prevention of venous thromboembolism. *International Consensus Statement*. *Int Angiol* 1997;16:3-38.
3. Holger J, Schünemann H, Munger H, Broker S, O'Donnell M, Crowther M, et al. Methodology for guideline development for the Seventh American Collage of Chest Physicians conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:174S-178S.
4. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergquist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004;126:338S-400S.
5. Anand S, Wells P. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998;279:1094-1099.
6. Wilson WA, Ghavari AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definitive antiphospholipid syndrome: Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-1311.
7. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-151.
8. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Math M, Denburg J, Hish J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-1138.
9. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or postpartum. A population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:104-110.
10. Dille A, Austin H, El-Jamil M, Hooper WC, Barnhart E, Evatt BL, et al. Genetic factors associated with thrombosis in pregnancy in a United States population. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1271-1277.
11. Carter C. Oral contraceptives and thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:296-300.
12. Miller J, Benjamin KS, Heidi DN. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. preventive services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:680-690.

13. **Asell JE.** Air travel venous thromboembolism – is the evidence in? *N Engl J Med* 2001;345:828-829
14. **Cesarone MR, Belcaro G, Nicolardes AN.** Venous thrombosis from air travel: The LONFLIT3 study. Prevention with aspirin vs. low-molecular-weight heparin (LMWH)- in high-risk subjects: A randomized trial. *Angiology* 2002;53:1-6.
15. **Lee AYY.** Management of thrombosis in cancer: Primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol* 2004;128:291-302.
16. **Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Olsen JH, Baron JA.** Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2000;343:1846-1850.
17. **Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama M, Desjardins L, Eldor A, et al.** Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004;164:963-968.
18. **Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M.** Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New Engl J Med* 2003;349:146-153.
19. **Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, et al.** Deep venous thrombosis in medical-surgery critically ill patients: Prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2005;33:1565-1571.
20. Evidence Based Guidelines Group American Burn Association. Deep venous thrombosis prophylaxis in burns. *J Burn Care Rehabil* 2001;22(suppl):67S-69S.
21. **Hankey GJ.** Low-molecular weight heparins or heparinoids versus standard non fractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Corner. Stroke* 2005;36:2045-2046.
22. **Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser JS, Barinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators.** Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-670.