

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa

Prophylaxis of deep venous thromboembolic disease

Dra. Yoselín Santos Domínguez

Hospital Universitario "General Calixto García". La Habana, Cuba.

Resumen

Introducción: la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa en la población en general, es alta y aumenta hasta en 100 veces en pacientes hospitalizados, de ahí que se considere la primera causa de muerte prevenible intrahospitalaria. Tiene un alto costo económico y secuelas, la mayoría de estas muertes son súbitas o en las primeras 2 h antes de que el tratamiento pueda ser instaurado de modo efectivo, por lo cual existen suficientes motivos para justificar la implementación de la trombopprofilaxis.

Objetivo: brindar una revisión actualizada de las recomendaciones actuales para la trombopprofilaxis.

Fuente de datos: se realizó una búsqueda de información en Medline (2000-2012) y la base de datos de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane. Las palabras clave para la búsqueda se relacionaron con el tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa y tromboflebitis, la prevención de esas enfermedades y ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Resultados: actualmente existen numerosos métodos mecánicos y farmacológicos para prevenir esta enfermedad y los más recomendado son las heparinas de bajo peso molecular y en algunas situaciones específicas los nuevos anticoagulantes orales, entre ellos, el Rivaroxaban, Dabigatran y Apixaban.

Conclusiones: la aplicación de estrategias de profilaxis basadas en la mejor evidencia científica disponible beneficia a los pacientes que ingresan en servicios hospitalarios, por lo que en estos centros se debe desarrollar una estrategia que aborde la prevención de las complicaciones tromboembólicas con una política de trombopprofilaxis, sobre todo para los grupos de alto riesgo.

Palabras clave: enfermedad tromboembólica venosa, trombopprofilaxis.

ABSTRACT

Introduction: the incidence of venous thromboembolic disease is high in the general population and increases up to 100 times in hospitalized patients; hence, it is considered the first cause of preventable death at hospital. It bears high economic cost and sequelae, most of deaths are sudden or occur in the first two hours before the treatment could be effectively applied. There are enough reasons for the implementation of thromboprophylaxis.

Objective: to provide an updated review of the current recommendations on thromboprophylaxis.

Source of data: information was collected from Medline(200-2012) and the Cochrane Library clinical trial database. The key words were pulmonary thromboembolism, venous thrombosis and thrombophlebitis, prevention of these diseases and controlled and randomized clinical trials.

Results: there is a number of mechanical and pharmacological methods to prevent the disease and the most recommended are low molecular weight heparins and, in some specific situations, the new oral anticoagulants such as Rivaroxaban, Dabigatran and Apixaban.

Conclusions: the implementation of prophylactic strategies based on the best scientific evidence available will benefit the patients who are admitted to the hospitals; therefore, these centers must develop a line of strategy to address the prevention of thromboembolic complications based on a thromboprophylactic policy aimed at high risk groups.

Key words: venous thromboembolic disease, thromboprophylaxis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que engloba a la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar, es un proceso grave y potencialmente mortal, caracterizado por la aparición de un trombo formado, inicialmente, por plaquetas y fibrina en el interior del sistema venoso profundo, que puede crecer y fragmentarse. En este último caso, uno de los fragmentos puede desprenderse, progresar en la dirección del flujo sanguíneo, y llegar al pulmón provocando una embolia pulmonar.¹ Es una causa común de muerte entre los habitantes de la comunidad, los hospitalizados y los pacientes recientemente egresados del hospital. Alrededor de dos millones de pacientes experimentan una TVP en el hospital a menos de 30 días de su admisión, y de estos, 300 000 pacientes, o aproximadamente uno de cada 100 pacientes, muere cada año por las complicaciones asociadas.^{1,2}

El embolismo pulmonar mata más pacientes que el sida y el cáncer de pulmón combinados y aproximadamente el 10 % de las muertes hospitalarias son atribuidas al tromboembolismo pulmonar. El 70-80% de los embolismos pulmonares son diagnosticados por primera vez post mortem.² Es por esto que los médicos deben de estar conscientes que los pacientes permanecen en riesgo para la TVP y el embolismo pulmonar desde su ingreso en el hospital, por lo cual se hará una breve revisión del tema, tratando de responder las siguientes preguntas sobre la trombopprofilaxis: ¿por qué es necesaria?, ¿cuándo utilizarla?, ¿cómo?

PROBLEMÁTICA ACTUAL

Se ha señalado recientemente que la ETV constituye la cenicienta de las enfermedades cardiovasculares, si se compara con otras manifestaciones más estudiadas de trombosis arterial y presentadas clínicamente como infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica.³ Sin embargo, la ETV es una enfermedad frecuente, muchas veces infradiagnosticada y potencialmente mortal, debido a la posibilidad de fragmentación del trombo venoso con producción de un embolismo pulmonar. Este constituye, de hecho, la tercera causa de muerte intrahospitalaria tras el infarto agudo de miocardio y la enfermedad cerebrovascular y la primera causa de muerte prevenible en los hospitales.⁴

Estudios comunitarios muestran una incidencia de ETV en la comunidad de 7,1 por 10 mil habitantes por año. Se ha encontrado entre pacientes hospitalizados una incidencia 100 veces mayor que en los ambulatorios.⁵ Prospecciones económicas realizadas para ciertos países occidentales (Japón, Francia, Alemania, Reino Unido, Italia y España) estiman en 1,2 millones los casos de ETV anuales y en más de 52 millones los individuos susceptibles de profilaxis.⁶ Ello constituye un importante problema económico y así en EE. UU. se estiman unos costos para la ETV de unos 1 500 millones de dólares/año.^{7,8}

En Cuba se ha reportado una incidencia similar de esta enfermedad. En un estudio realizado en el Hospital Universitario "General Calixto García" en pacientes fallecidos por tromboembolismo pulmonar en las unidades de atención al grave, se encontró que solo el 31,5 % de ellos habían sido diagnosticados antes de fallecer y que en el 85,42 % de los fallecidos no se usaron medidas profilácticas.⁹ Similares datos muestran dos trabajos realizados en el Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay",^{10,11} en los cuales solo el 10 y 11,4 %, respectivamente, de pacientes con esta enfermedad habían sido diagnosticados antes de fallecer.

En estudio realizado en el Hospital Provincial Docente "Roberto Rodríguez Fernández", de Morón, en pacientes fallecidos por tromboembolismo pulmonar en cinco años, solamente el 23 % de los casos fueron diagnosticado premortem.¹² En el Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Manuel Ascunce Domenech" de Camagüey encuentran que en el 38 % de los casos fallecidos se le había realizado el diagnóstico clínico.¹³

Factores de riesgo

Los factores de riesgo conocidos están en relación con la clásica triada que Virchow describió hace dos siglos, en el año 1846, (estasis venosa, hipercoagulabilidad sanguínea y lesiones en las paredes vasculares), entre ellos destacan: la edad avanzada (mayor de 60 años), antecedentes de ETV, embarazo y puerperio, cirugía ortopédica, neurológica y abdominal, politraumatizados, inmovilizaciones prolongadas ya sea por obesidad, estancias en UCI, ortopedia o ictus, neoplasias, los estados de hipercoagulabilidad (déficit de proteína C y S, antitrombina III y plasminógeno, aumento del inhibidor del activador del plasminógeno PAI-, policitemia, síndromes antifosfolípicos y homocistinuria), administración de estrógenos y anticonceptivos en general y condiciones cardiovasculares como el infarto agudo del miocardio y fallo cardíaco ([Fig. 1](#)).

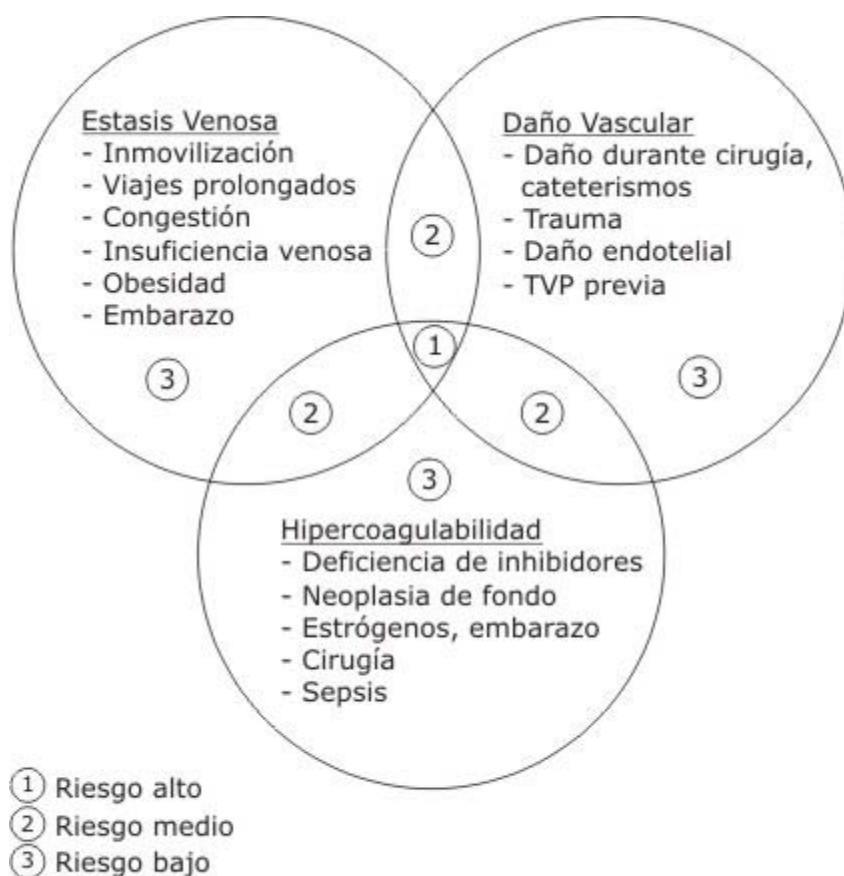


Fig. 1. Diagrama de Venn con la aplicación de la triada de Virchow.

La ETV debe considerarse una enfermedad crónica debido a tres complicaciones en su devenir natural:¹⁴

1. La muerte, con una serie de factores que la determinan, como el embolismo pulmonar y sus complicaciones más graves, fundamentalmente la disfunción ventricular derecha y la hipertensión pulmonar crónica. Oscila entre el 23,1 y el 30 % a los ocho años del episodio inicial y, aunque la mortalidad es más alta durante el primer año (16,7 %) las tasas de mortalidad anual en los años siguientes son del 1,6 %.

2. El tromboembolismo venoso recurrente. A pesar de emplear una anticoagulación inicial efectiva, su tasa acumulativa oscila entre el 17,5 y el 30,3 % a los dos y ocho años, respectivamente, de la trombosis inicial.

3. El síndrome posttrombótico. De la mayor parte de los estudios disponibles actualmente, se deduce que, a pesar de una anticoagulación oral adecuada, puede establecerse este síndrome un año después del episodio trombótico agudo en el 17 al 50 % de los pacientes. Por tanto está suficientemente demostrada la necesidad de la trombopprofilaxis

Esta necesidad se respalda, además, gracias a los aportes de la literatura científica, al conocimiento más exhaustivo de los factores de riesgo de los pacientes y a la identificación de los efectos adversos de dicha profilaxis. Pero, viene apoyada, entre otros, por los siguientes datos:¹⁵

- Su elevada prevalencia.
- Los pacientes hospitalizados tienen al menos un factor de riesgo para ETV.
- Dificultad diagnóstica: la ETV adquirida en el hospital por lo general es clínicamente silente.
- La mayoría de las TVP sintomáticas asociadas con la admisión hospitalaria ocurre después del alta.
- La profilaxis resulta costo-beneficiosa¹⁶ frente a su no aplicación al tener en cuenta las estancias hospitalarias, los fármacos utilizados y su administración y las técnicas diagnósticas a emplear
- Consecuencias de la falta de prevención: tromboembolismo pulmonar fatal, incremento del riesgo de recidivas, síndrome posttrombótico crónico, hipertensión pulmonar, dentro de las más frecuentes.

La profilaxis consiste en la aplicación de medidas mecánicas o farmacológicas encaminadas a prevenir la ETV y sus complicaciones en pacientes con enfermedades que favorecen la aparición de trombosis. La duración y tipo de profilaxis depende de la evaluación de los factores de riesgo trombótico que presenta cada paciente.

Si se tiene en cuenta estas consideraciones cabe hacer la pregunta ¿a qué tipo de pacientes es necesario aplicarla? Para ello se deben estratificar a los pacientes según tres grupos de riesgo: bajo, moderado y alto. Una vez establecidos estos grupos se aplicará la profilaxis como se recomienda en el 9no. Consenso Internacional de Terapia Antitrombótica ([recuadro](#)).¹⁷

Recuadro. Profilaxis según nivel de riesgo

Nivel de riesgo	Riesgo aproximado de tvp y tep sin profilaxis	Opciones de tromboprofilaxis sugeridas
Bajo Riesgo: - Cirugía menor en pacientes que deambulan. - Pacientes no quirúrgicos que deambulan. - Cirugía mayor en menores de 40 años sin otros factores de riesgo	< 10 %	- No tromboprofilaxis específica. - Temprana de ambulación.
Riesgo moderado: - Pacientes con cirugía ginecológica o urológica. - Pacientes médicos encamados* (Grado IA). - Cirugía mayor en > 40 años o con factor de riesgo. - Traumatismos importantes (Grado IA). - Quemaduras graves (Grado IA). - Cirugía ortopédica menor o enfermedad en pacientes con TVP previa o hipercoagulabilidad.	10-40 %	No contraindicación de anticoagulación HBPM** a dosis de bajo riesgo (Grado IA): - Enoxaparina: 20 mg/día. - Nadroparina: 2 850 U Sc. c/24h. - Dalteparina: 2 500 U/ día Sc***. Contraindicación de anticoagulantes - Medidas mecánicas: IPC†, GCS‡ (Grado IC).
Alto Riesgo: - Cirugía general u ortopédica en > 40 años con TVP previa. - Cirugía abdominal o pélvica por cáncer. - Cirugía ortopédica mayor (reemplazo de cadera o rodilla). - Fractura de cadera o de miembros inferiores. - Amputación de miembros inferiores. - Parálisis de miembros inferiores.	40-80 %	No contraindicación de anticoagulación HBPM a dosis de alto riesgo (Grado IA): - Enoxaparina: 40 mg/día Sc. - Nadroparina: 2 850 U Sc. c/12 h (Grado IA). - Dalteparina: 5 000 u/día Sc. Antagonistas de la vitamina K (AVK): - Warfarina: 5-10 mg/día via oral (para mantener INR§ entre 2 y 3). Contraindicación de anticoagulantes: - Medidas mecánicas (Grado IC). - Valorar filtro de vena cava inferior.

*Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, TVP previas,

sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome hiperosmolar,

**HBPM: heparinas de bajo peso molecular,

***subcutánea, † compresión neumática intermitente (IPC: intermittent pneumatic compression),

‡ medias de compresión graduadas (GCS: gradual compression stocking), § Razón Normalizada Internacional.

Para una mejor comprensión del texto, se relaciona a continuación el significado de la clasificación de las recomendaciones y de los niveles de evidencia.¹⁷

Clasificación de las recomendaciones:

- Grado I: hay evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento o tratamiento dado es beneficioso, útil y efectivo.
- Grado II: evidencia conflictiva y/o divergente de opiniones sobre la utilidad o eficacia de un procedimiento o tratamiento.
- Grado IIa: la evidencia y/o opinión favorece la utilidad o eficacia.
- Grado IIb: la utilidad o eficacia no está establecida por la evidencia u opinión.
- Grado III: hay evidencia y/o acuerdo de que un procedimiento o tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

Clasificación de los niveles de evidencia:

- A: información derivada de múltiples experimentos clínicos aleatorios o metanálisis.
- B: información derivada de un experimento clínico aleatorios o estudios no aleatorios.
- C: consenso de opiniones de expertos, estudio de casos o estándar de cuidados.

PACIENTES EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Los pacientes que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tienen otros factores de riesgo adquiridos durante su estancia en la sala como son, la inmovilización, la parálisis farmacológica, la línea venosa central, los procedimientos quirúrgicos, la sepsis, la ventilación mecánica, el uso de vasopresores, la diálisis renal. A la vez estos pacientes tienen frecuentemente factores de riesgo para sangramiento, incluyendo cirugía reciente, trauma o sangramiento digestivo, trombocitopenia e insuficiencia renal. En la UCI Polivalente del Hospital Universitario "General Calixto García", alrededor del 72 % de los pacientes ingresados presenta riesgo moderado y alto de padecer una ETV.

La profilaxis se basa en la aplicación de tres recomendaciones principales:²

1. Movilización precoz: incluye movilización activa o pasiva y mantenimiento de las extremidades elevadas.
2. Métodos mecánicos: consisten en el empleo de medias elásticas de compresión gradual, botas de compresión neumática intermitente y bomba pedia venosa. Son considerados nivel de evidencia IA para prevenir la TVP no así para el embolismo pulmonar que son considerados nivel de evidencia IC.
3. Métodos farmacológicos: se utilizan medicamentos de acción antitrombótica, que actúan reduciendo la producción de trombina, inhibiendo la actividad de la trombina directa o indirectamente, inhibiendo la formación de factores dependientes de la vitamina K, entre otros.

Métodos mecánicos

Estos métodos tienen como objetivo prevenir la estasis venosa. Son efectivos como único método para los pacientes de bajo riesgo, así como en los de moderado y alto cuando se considere elevado el riesgo de sangrado con el uso de métodos farmacológicos (Grado IA).^{15,17} Se pueden utilizar además en combinación con los métodos farmacológicos en los casos de moderado y alto riesgo de ETV.¹⁷

Dentro de estos métodos se pueden citar:

1. Medias de compresión elástica: óptimo con un perfil de presión a partir de 18 mmHg en el tobillo, decreciendo la presión en dirección al muslo. Su función es reducir el diámetro de las venas de las pantorrillas, restaurar la insuficiencia valvular, acelerar el flujo venoso y aumentar la actividad fibrinolítica de la pared venosa.¹⁸
2. Compresión neumática intermitente: se generan ciclos de compresión (10 seg cada min a una presión de 35-40 mmHg) que se transmiten al sistema venoso del pie y pantorrillas y determina su vaciado en dirección proximal. Consiguen una reducción del riesgo de TVP entre el 60-80 %.¹⁸
3. Bomba pedia venosa: mejora el retorno venoso al producir un aplanamiento del arco plantar, similar al que se produce con el apoyo y la marcha.^{15,18}

Métodos farmacológicos

- Heparina no fraccionada (HNF).
- Heparina de bajo peso molecular (HBPM).
- Pentasacáridos.
- Inhibidores directo de la trombina (Dabigatrán).

- Inhibidores directos del factor Xa (Rivaroxaban).
- Antagonistas de la vitamina K.

Heparina no fraccionada. La heparina de alto peso molecular o no fraccionada (HNF) fue descubierta en 1916 por Jay Mc Lean en la Universidad de Johns Hopkins.¹⁹ Es una mezcla de glicosaminoglicanos obtenidos de mucosa intestinal de cerdo o de pulmón bovino. Tiene un peso molecular heterogéneo (promedio: 15 000 Daltons) y ejerce su efecto al unirse a la antitrombina mediante un pentasacárido específico que acelera en más de mil veces su capacidad para inactivar a los factores IIa (trombina) y Xa. Todas las moléculas de HNF contienen como mínimo 18 unidades y tienen una actividad antifactor Xa/ antifactor IIa en una relación de 1:1.

La HNF tiene un efecto muy variable, ya que su unión inespecífica a células y proteínas plasmáticas limitan su disponibilidad, lo que se traduce en efecto pobre a bajas dosis, una vida media corta y gran variabilidad de respuesta entre pacientes. Se requiere un monitoreo cuidadoso para asegurar un efecto adecuado, el cual se realiza con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), lo cual constituye una de sus desventajas con respecto a las nuevas heparinas.

Las heparinas de bajo peso molecular. Estas heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fueron aprobadas en los Estados Unidos desde 1983, son un grupo heterogéneo de sustancias obtenidas de la HNF por despolimerización de sus cadenas por distintos métodos químicos o enzimáticos. Se obtienen fragmentos con peso molecular promedio de 5 000 Daltons. Como la HNF, el efecto de las HBPM depende de su unión a la antitrombina mediante un pentasacárido específico, responsable de la inhibición del factor Xa. Solo entre 25 y 50 % de las moléculas de HBPM contienen las 13 unidades sacáridas adicionales necesarias para inhibir a la trombina. Consecuentemente, y a diferencia de las HNF, tienen mayor capacidad de inhibir al factor Xa que al factor IIa con un cociente de actividad anti Xa/anti IIa mayor de uno (entre 4:1 y 2:1, según su peso molecular).¹⁹

Las HBPM aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) son: Enoxaparina, Dalteparina, Tinzaparina y Nadroparina. Estos antitrombóticos están sustituyendo a la HNF en muchas indicaciones, sobre todo en la tromboprofilaxis.

Actualmente existe experiencia suficiente, apoyada en la evidencia científica, para recomendar la utilización de las HBPM como profilaxis de la ETV, en distintas enfermedades medicoquirúrgicas.²⁰ Este tipo de heparinas han desplazado definitivamente a las HNF, poseen un perfil farmacocinético superior con una semivida plasmática a dosis terapéuticas, de dos a cuatro veces mayor y una biodisponibilidad del 90-95 % tras la administración subcutánea, lo que permite una única inyección diaria, lo que facilita el manejo clínico del paciente. Además, tienen una relación dosis-efecto previsible, lo que permite su administración a dosis fijas.

Por otra parte, para un efecto antitrombótico equivalente, las HBPM tienen una menor capacidad hemorrágica que las HNF, lo que mejora significativamente la relación riesgo/beneficio. También presentan una hepatotoxicidad, desmineralización ósea y trombocitopenia, mucho menor. Además, no atraviesan la barrera placentaria lo que permite su utilización en embarazadas.

Un aspecto destacable es la posibilidad de administrarlas en una única dosis diaria en lugar de cada 12 h. Los distintos estudios realizados avalan directamente esta posibilidad, pauta que simplifica notablemente el tratamiento de estos enfermos.^{21,22}

En los últimos años se está propugnando el tratamiento a largo plazo de la ETV enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con cáncer, no solo por su acción anticoagulante, sino por su acción antitumoral mediada por mecanismos muy diversos: su efecto sobre la angiogénesis, la adhesión celular, la expresión de los oncogenes, la proliferación celular, y la apoptosis, específicamente con la Enoxaparina. Si todo esto es cierto, el papel de las HBPM en el futuro tratamiento del cáncer puede aportar resultados actualmente inconcebibles.²²

Varios ensayos clínicos han evaluado además el efecto de HBPM sobre la mortalidad. En el más relevante de ellos, MEDENOX, la mortalidad a los 14 días fue 4,4 % en el grupo placebo frente a 3,3 % en los pacientes tratados con Enoxaparina.²³ En este estudio también se demostró que la dosis inferior de Enoxaparina (20 mg) fue insuficiente para prevenir los episodios de ETV en comparación con la de 40 mg, con una incidencia de ETV de 15 % vs 5,5 %, lo que sugiere que la trombopprofilaxis en el paciente médico debe realizarse con las dosis más elevadas.²³

En el estudio PREVENT²⁴ empleando Dalteparina (5 000 UI/día) o placebo durante 14 días en la prevención de ETV en 3 706 pacientes críticos, se observó una incidencia de ETV clínicamente relevante (definido como TVP o embolismo pulmonar sintomáticos confirmados objetivamente, muerte súbita y TVP asintomático confirmado mediante ultrasonografía en el día 21) del 2,77 % en el grupo Dalteparina y 4,96 % en el placebo, con una reducción estadísticamente significativa del 45 % ($p=0,0015$).

En otro estudio con Nadroparina ajustada al peso durante 11 días, la incidencia de TVP fue inferior al placebo (15,5 % vs 28,2 %, $p=0,045$).²⁵

No existen estudios comparando diferentes HBPM en pacientes médicos, pero dado que las diferentes moléculas de HBPM no son intercambiables entre sí, parece prudente recomendar la HBPM que específicamente haya sido validada en estudios clínicos. En Cuba están disponibles la Enoxaparina (Clexane) y la Nadroparina (Fraxiparina). El uso del Clexane fue motivo de un estudio en el año 2010 en los pacientes críticamente enfermos ([tablas 1, 2 y 3](#)) y se encuentra similitud con estudios internacionales, en los cuales se pone de manifiesto la necesidad de la trombopprofilaxis en más del 70 % de los pacientes ingresados en una UCI y un pequeño porcentaje de complicaciones con el uso de estos medicamentos.

Tabla 1. Riesgo de ETV en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario "General Calixto García" enero/ septiembre 2010

Número de pacientes	Riesgo					
	Bajo		Moderado		Alto	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total (415)	98	23,8	129	31	188	45,2

Tabla 2. Uso de profilaxis farmacológica en la Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital Universitario
"General Calixto García" enero/ septiembre 2010

Situación de salud y enfermedades	No.	Uso de la profilaxis			
		SI	%	No	%
Politrauma	83	52	62,8	31	37,2
Trauma cráneo encefálico	70	31	40,5	39	59,5
Complicaciones posoperatorio	76	60	79,5	16	20,5
ECV *	39	15	37,5	24	62,5
Neurocirugía electiva	28	9	32,0	19	68,0
Cirugía oncológica	36	22	60,0	14	40,0
Sepsis grave	32	24	75,0	8	25,0
EPOC **	25	23	92,0	2	8,0
Cetoacidosis diabética	26	26	100,0	0	0,0
Total	415	262	63,1	153	36,9

*Enfermedad cerebrovascular, **enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 3. Complicaciones del uso de heparinas en la Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital Universitario "General Calixto García"
enero/ septiembre 2010

Tipos de heparinas	Complicaciones				
	SI	%	No	%	Total
HBPM	0	0,0	152	100,0	152
Heparina sódica	3	2,8	107	97,2	110
Total	3	1,2	259	98,8	262

Es necesario aclarar que el uso de mezclas de heparinas durante algunas circunstancias puede resultar en un aumento de los niveles de la anticoagulación, y por ende aumento del riesgo de sangrados. Esta "sobre anticoagulación" es observada aun cuando la HNF es agregada hasta 10 h después de la última administración de Enoxaparina.

Pentasacáridos. Se ha evaluado la eficacia de Fondaparinux, un pentasacárido sintético inhibidor del factor Xa, administrado a la dosis de 2,5 mg subcutáneo/ /día en comparación con el placebo. El criterio primario de valoración, la combinación de TVP detectada mediante flebografía en los días 6 y 15 y TEV sintomático, ocurrió en el 5,6 % y 10,5 % respectivamente ($p < 0,029$) y el embolismo pulmonar mortal también disminuyó en el grupo con Fondaparinux (0 frente a cinco episodios), con 0,4 % de hemorragias importantes en ambos grupos.²⁶ La dosis habitual para la trombopprofilaxis en la ETV es de 2,5 mg subcutáneo diario.

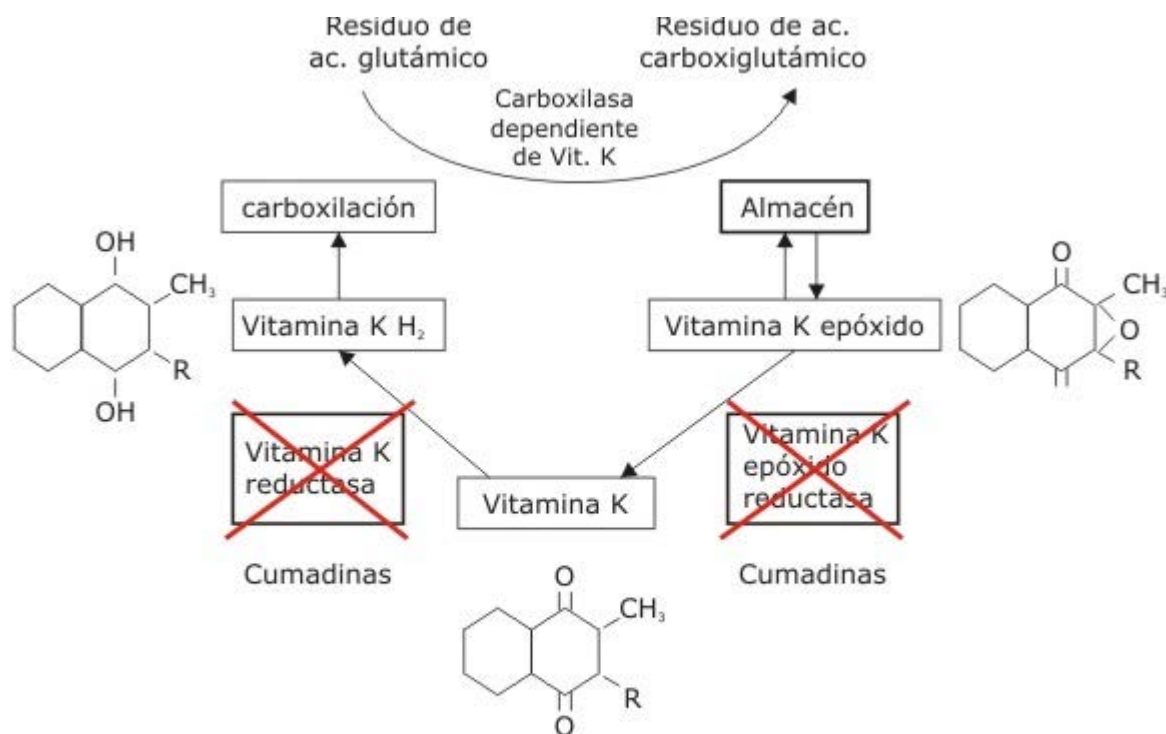
Inhibidores directos de la trombina (Dabigatrán). Estos medicamentos bloquean directamente la actividad de la trombina y sus efectos procoagulantes como son, la conversión de fibrinógeno en fibrina por la trombina, la activación plaquetaria por la trombina y la activación de los factores V, VIII y XI. El Dabigatrán es un novedoso inhibidor directo de la trombina, de administración oral en una dosis fija, con un rápido inicio de acción. No necesita de monitoreo y ajuste de dosis. Se utiliza a dosis de 220 mg una vez al día con una dosis alternativa de 150 mg para pacientes con insuficiencia renal moderada y pacientes mayores de 75 años de edad.²⁷

Inhibidores directos del factor Xa (Rivaroxaban). El Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa por vía oral. La biodisponibilidad oral del Rivaroxaban es de aproximadamente 80 %, y su pico de concentración en el plasma se alcanza entre 2,5 a 4 h.^{28,29} En un estudio realizado para evaluar la eficacia de este medicamento para la profilaxis de la ETV en pacientes sometidos a prótesis de cadera (RECORD1) se demostró que con la profilaxis extendida de 10 mg de Rivaroxaban (Xarelto) diario por cinco semanas se obtuvo una baja incidencia de trombosis, con un perfil de seguridad similar al obtenido con la Enoxaparina,^{30,31} con iguales resultados y a igual dosis para la profilaxis en los pacientes con prótesis total de rodilla.³² En Cuba ya está autorizado su uso por el Centro para el control estatal de medicamentos, equipos y dispositivos médicos (CECMED), y se está utilizando en centros hospitalarios de la capital en la especialidad de ortopedia.

Otro inhibidor directo del factor Xa por vía oral más reciente es el Apixaban. Una de sus principales ventajas es su doble eliminación, 25 % por vía renal y un 65 % intestinal. El uso de Apixaban en la prevención de la ETV fue comparado con la Enoxaparina en el estudio ADVANCE-1, obteniéndose similares resultados.³³

Antagonistas de la vitamina K. En 1940, el químico orgánico *Karl Paul Link* descubre la warfarina, pero no es aprobado hasta 15 años después para su uso como profilaxis y tratamiento de las trombosis arteriales y venosas.

La warfarina es un derivado de la cumarina, que produce su efecto anticoagulante provocando inhibición a nivel hepático de los pasos para la transformación en vitamina K activa que es esencial para la síntesis de varios factores de coagulación (II, VII, IX y X, así como, para las proteínas anticoagulantes C y S), lo cual trae como resultado la existencia en sangre de formas inactivas de los factores vitamina K dependientes, en cuantía normal pero funcionalmente disminuida (PIVKA o factores acarboxilados) ([Fig. 2](#)).



Fuente: Hirsh. Guide to Warfarin Therapy. JACC,2003;41(9):1634.

Fig. 2. Ciclo de la vitamina K.

Se ha recomendado el uso de este medicamento en la profilaxis de la ETV para los pacientes que son sometidos a sustitución de prótesis de cadera o de rodilla, a dosis iniciales de 10 mg en conjunto con una heparina desde el primer día, hasta alcanzar una Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) de 2,5 a 3, momento en el cual se suspende la terapia con heparinas. También se utiliza como minidosis para lograr un INR entre 1,3 y 1,9 en los pacientes oncológicos que reciben tratamiento con Talidomida, Lenalidomida, Bevacizumab, Tamoxifeno, en los cuales son nivel de evidencia IIa C.

COMPLICACIONES DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Trombocitopenia inducida por heparina

Es la presencia de anticuerpos reactivos a la heparina que interactúan con el factor 4 plaquetario. La cuenta de plaquetas habitualmente es menor a 100 000, lo que determina trombosis tanto venosa como arterial entre 35 y 70 % de los casos. Es más frecuente en enfermos quirúrgicos, en mujeres y en aquellos que reciben tratamiento por más de 10 días, especialmente si el enfermo recibe HNF. La trombocitopenia inducida por heparina depende de la longitud de la cadena de HNF, lo que explica que sea más frecuente usando HNF que HBPM.³⁴ Se diagnostica cuando aparecen menos de 100 000 plaquetas o cuando existe una disminución de menos del 50 % del valor basal. El tratamiento consiste en primer lugar en retirar el medicamento y si persiste el nivel de riesgo de ETV comenzar con Fondaparinux a la dosis anteriormente recomendada.

Sangramientos

Se conoce como sangrado mayor aquellos que ocurren en el tubo digestivo, intracraneal o necesidad de transfundir más de dos unidades de glóbulos.

El tratamiento para el sangrado por HBPM consiste en administrar sulfato de protamina: 1 mg de este producto neutraliza el efecto anticoagulante de 1 mg de Enoxaparina sódica, si el sangrado aparece en las 8 h posteriores a la administración del anticoagulante, infusión de 0,5 mg de protamina por cada mg de Enoxaparina sódica si el sangrado aparece después de las 8 h de administrado el anticoagulante. Después de 12 h de la inyección de Enoxaparina, puede no requerirse la administración de protamina. En el caso de haber utilizado heparina de alto peso molecular se utilizan 1 mg de protamina por cada 100 unidades de heparina administradas.

Existen otras complicaciones menos frecuentes con el uso de esos medicamentos como por ejemplo, con las heparinas, tales como: disminución de la antitrombina III, osteoporosis, necrosis cutánea, hiperaldosteronismo y elevación de enzimas hepáticas. En el caso de las cumarínicos también aparecen complicaciones tales como: hemorragias, osteoporosis, alopecia, intolerancia gastrointestinal, urticaria, uricosuria, síndrome del dedo púrpura, necrosis hemorrágicas de la piel, teratogenicidad y hemorragias fetales y placentarias.

CONTRAINDICACIÓN DE LA PROFILAXIS FARMACOLÓGICA

- Alteraciones de la hemostasia.
- Antecedentes de úlcera péptica.
- Ataque de isquemia transitoria reciente.
- Hipertensión arterial severa no controlada.

- Retinopatía diabética.
- Cirugía neuro- u oftalmológica reciente.
- Uso concomitante de medicamentos que afecten la hemostasia

Control de la anticoagulación

Con los antagonistas de la vitamina K. Se realiza mediante el tiempo de protrombina (TP) que se alarga, respecto a la normalidad.

Distintas tromboplastinas disponibles varían en su respuesta a la disminución de factores provocada por los anticoagulantes orales por lo que deben ser calibradas con respecto a una tromboplastina estándar que se traduce en un "índice de sensibilidad internacional" (ISI).

Utilizando este índice se calcula en cada paciente el INR como sigue:

$INR = TP \text{ del paciente} / TP \text{ del plasma control}^{ISI}$. (Valores normales: 0,9-1,1).

La dosis a administrar se ajustará en dependencia del valor del INR, con modificaciones pequeñas, no sobrepasar el 20 % de la dosis previa, al tener en cuenta siempre, la distancia entre valor obtenido y el esperado INR a alcanzar: 2,5 +/- 0,5 (entre 2 y 3).

Con las heparinas. Para el control del efecto de las HNF se utiliza el TPTa. Se aconseja que los valores sean 2-2,5 veces por encima del valor normal. Durante las primeras 24 h se debería controlar un TPTa 6 h después del bolo inicial y cada 24 h después de estabilizar la dosis. Esta prueba no discrimina entre el efecto antitrombótico y el anti-Xa, fundamental para las HBPM, ya que para ellas no se utilizan control de laboratorio, se suele medir la actividad plasmática anti Xa mediante sustratos cromogénicos.

Existen algunas particularidades por cada especialidad que sería útil comentar para una tromboprofilaxis adecuada, según el 9^{no}. Consenso de la ACCP:¹⁷

Cirugía general

- Pacientes con riesgo moderado y enfermedad benigna, comenzar con HBPM, bajas dosis de heparina no fraccionada o Fondaparinux (nivel de evidencia IA).
- Pacientes con alto riesgo y cirugía por cáncer comenzar con HBPM, HNF tres v/día o Fondaparinux (IA). Se puede comenzar la primera dosis de HBPM 6 h antes del acto quirúrgico.
- Pacientes con múltiples factores de riesgo se combinan métodos mecánicos con farmacológicos (IC).

- Pacientes sometidos a cirugía torácica mayor se recomienda la trombo-profilaxis farmacológica con HBPM, HUF o Fondaparinux (nivel de evidencia IC). Si existe alto riesgo de sangrado se recomienda métodos mecánicos (IC).
- En el caso de la cirugía bariátrica es razonable administrar 30 a 40 mg de Enoxaparina c/12 h, teniendo precaución de no utilizar el peso corporal para cálculo de dosis de HBPM, pues su volumen vascular no guarda relación con el peso, medir niveles de anti Xa 4 h después de la primera administración (0,6-1,0 UI/mL).

Urología

- En cirugía transuretral se recomienda deambulación precoz (IA).
- En cirugía urológica compleja con indicación de tromboprofilaxis y alto riesgo de sangrado (prostatectomía suprapúbica y radical): profilaxis mecánica (IA).
- En pacientes con factores de riesgo para ETV que son sometidos a cirugía urológica compleja abierta: HNF o HBPM (nivel de evidencia IB) en dosis similares para la cirugía general en pacientes de alto riesgo.

Trauma

- Trauma mayor se recomienda el uso rutinario de tromboprofilaxis si es posible (Grado IA), con HBPM tan pronto sea seguro (Grado IA).
- Si la tromboprofilaxis con HBPM está contraindicada por alto riesgo de sangrado o sangramiento activo se usan IPC o GCS solos (Grado IB) hasta que disminuya el riesgo de sangrado y se sustituya o adicione la profilaxis farmacológica (Grado IC).
- No se recomienda el uso de filtro en vena cava inferior (Grado IC).
- En el caso de trauma medular se recomienda la tromboprofilaxis con HBPM y comenzar una vez que la hemostasia primaria sea evidente (Grado 1B). Una alternativa puede ser la combinación de Compresión Neumática Intermitente y Heparina de Alto Peso Molecular a baja dosis (Grado 1B) o HBPM (Grado 1C). En el trauma medular incompleto asociado con evidencia de hematoma medular en tomografía axial computarizada o resonancia magnética: trombo-profilaxis mecánica al menos en los primeros días después del trauma (Grado IC).

Neurocirugía electiva

- Para pacientes operados de neurocirugía mayor se recomienda el uso de tromboprofilaxis rutinaria (nivel de evidencia IA), con el uso óptimo de compresión neumática intermitente (IA).

- Riesgo alto de trombosis se sugiere que un método mecánico (ej: medias de compresión graduada y/o compresión neumática intermitente) se combine con el método farmacológico (ej.: HBPM posoperatorio o HNF a bajas dosis) (Grado 2B).

Quemados

- Quemadura menores del 20 %, no tromboprofilaxis farmacológica (nivel de evidencia III C).
- Entre el 20-50 %, quemadura en las piernas, injerto de las piernas, si tiene riesgo moderado y se recomiendan HBPM (IIa C).
- Quemaduras mayores del 50 %, eléctrica, tienen alto riesgo y se recomiendan HBPM, Heparina de alto peso molecular, a dosis de alto riesgo (nivel de evidencia IIa C).

Ortopedia

- Se recomienda profilaxis con HBPM 12 h antes de la cirugía electiva o entre 12-24 h después de la misma a dosis de alto riesgo (IA).
- Se mantiene la profilaxis por 10 días si no existe otro factor de riesgo. En presencia de estos mantener hasta 30-35 días o hasta la deambulaci3n.
- En pacientes con factores de riesgo adicionales a la cirugía es 3til la anticoagulaci3n oral junto con la HBPM hasta que el INR est3 entre 2 y 3 (IIa B).
- En el caso de pacientes con fractura de cadera no existen suficientes evidencias sobre la seguridad y efectividad del uso de anticoagulantes orales (Evidencia grado IIA). Si se retarda la cirugía, debe iniciarse la trombo-profilaxis con HBPM o heparina no fraccionada. Se recomienda el uso 12 h antes o 12 h despu3s del acto quir3rgico de HBPM, Fondaparinux, bajas dosis de heparina de alto peso molecular, dosis ajustadas de antagonistas de la vitamina K, aspirina, todos los grado IB, o m3todos mecánicos (Grado IC). No es recomendable el uso de anticoagulantes orales, como profilaxis previo a la cirugía, por el riesgo de sangramiento transoperatorio (Evidencia grado IIA).
- En el caso de pacientes con pr3tesis de cadera y rodilla se recomiendan uno de estos agentes por un m3nimo de 10 a 14 d3as: HBPM, Fondaparinux, Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, LDUH, dosis ajustadas de antagonistas de la vitamina K, aspirina, todos grado IB, o m3todos mecánicos como la compresión neumática intermitente (Grado IC). En estos pacientes se debe extender la tromboprofilaxis hasta 35 d3as despu3s de la cirugía (Grado IB), y se deben mantener los m3todos mecánicos durante la hospitalizaci3n (Grado 2C).

Oncología

- El riesgo es 4 a 6 veces mayor que otras enfermedades, especialmente en algunos tipos de tumores (cerebral, adenocarcinoma de ovario, cuello uterino, páncreas, colon, estómago, pulmón, próstata y riñón).
- Paciente quirúrgico, dosis de HBPM o HNF de alto riesgo, hasta 7-10 días posterior a la intervención (IA), se comienzan 2 h antes del acto quirúrgico (si se utiliza anestesia general).
- La tromboprofilaxis extendida (cuatro semanas) está indicada en la cirugía abdomino-pélvica mayor de 2 h de duración, reposo prolongado (mayor de cuatro días), estadios avanzados, enfermedad residual posquirúrgica, obesidad e historia de ETV previa (IA).
- Condición ambulatoria sin factor de riesgo adicional, no tromboprofilaxis mecánica ni farmacológica (III C).
- Condición ambulatoria con factor de riesgo adicional, puede utilizarse medias de compresión gradual (IIb C).
- Quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, sin factor de riesgo adicional, no se recomienda profilaxis (III C).
- Tratamiento con Talidomida, Llenalidomida, Bevacizumab, Tamoxifeno, pudiera ser útil minidosis de AO, manteniendo un INR entre 1,3 y 1,9 (IIa C).

La enfermedad tromboembólica es un problema frecuente en pacientes hospitalizados. Ha sido catalogada como la principal causa de muerte prevenible en dichos pacientes. A pesar de existir suficientes resultados científicos que demuestran el beneficio de la profilaxis farmacológica, esta sigue siendo una medida subutilizada, por lo que necesitamos implementar estrategias activas para mejorar la indicación de profilaxis en los hospitales, con ello, se podrá reducir el gran número de eventos tromboembólicos, disminuir su morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Botella F G. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. An Med Interna (Madrid). 2003;20:447-50.
2. Páramo A, Feliu J, Iglesias R, Ruiz de Gaona E, Lecumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso: recomendaciones en pacientes médicos y sistema de alarma electrónica en pacientes hospitalizados. Rev Med Univ Navarra. 2006;50(1):17-23.
3. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CH M, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest. 2008 [cited 2010 Jun 8];113 (Supp

6):381S. Available from: http://chestjournal.chestpubs.org/content/133/6_suppl/381S.full.htm

4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86:452-63.

5. Echegaray M, Alonso J, Aránzazu M, Abínzano M, Gonzalez C, Solano M. Tromboembolismo pulmonar: evolución a largo plazo y epidemiología clínica. *An Med Interna (Madrid)*. 2003;20:451-6.

6. Schmid-Schönbein GW, Takase S, Bergan JJ. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001; 52:S27-8.

7. Berqvist D, Burmark VS, Frisell J, Hallbook T, Lindblad B, Risberg B. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg*. 1986;73(3):204-8.

8. Geerts WH, Heit JA, Clagget GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119 (Suppl 1):132-75.

9. Arregoitia Babiy A. Caracterización de pacientes fallecidos por TEP en unidades de atención al Grave [tesis]. La Habana: Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García"; 2012.

10. Valladares Reyes D, Hurtado de Mendoza Amat J, Mendez Rosabal A. Coincidencia clínico patológica en 403 autopsias de pacientes fallecidos por tromboembolismo pulmonar. *Rev Cubana Med Milit*. 2007 [citado 11 Nov 2010];36(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572007000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

11. García Gómez A, Almeida Correa E, Santamaría Fuentes S, Pérez Pérez O, Gutiérrez Gutiérrez L. Correlación clínica y patológica del tromboembolismo pulmonar. *Rev Cubana Med Int Emerg*. 2003 [citado 2 Dic 2010];2(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol2_4_03/mie02403.htm

12. Tamargo Pérez de Corcho PA, Estenoz Esquivel JC. Estudio de morbilidad y mortalidad en el tromboembolismo pulmonar. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2006 [citado 8 Ago 2012];7(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol7_1_06/ang02106.htm

13. Rivero Fernández E, Pérez Sarmiento R, Basulto Barroso M, Machado García JL. Tromboembolismo pulmonar en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Med Int Emerg*, 2008;7(2):1147-53.

14. Berqvist D, Burmark VS, Frisell J, Hallbook T, Lindblad B, Risberg B. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg*. 1986; 73(3):204-8.

15. Guijarro R, San Román CM, Perelló JI, Nuño E. A study of hospital discharges for venous thromboembolism in the south of Spain. An analysis of 19,170 cases from a regional database from 1998 to 2001. *Eur J Intern Med* 2005; 16 (4): 279-86.
16. Avorn J, Winkelmayr WC. Comparing the costs, risks and benefits of competing strategies for the primary prevention of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004; Suppl IV:25-32.
17. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 2012; 141(Suppl 2):747.
18. Greerts WH, Heit JA, Clagett GP. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001; 119:132-75.
19. Villagómez AJ, Carrillo Esper R, Alcántar Luna E, Avelar F, Ayala López E, Bautista Bautista E, et al. Guías para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Mex Anestesiología*. 2006;29 (Supl 2):303-34.
20. Claggett GP, Anderson FA, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 1998;114:531-60.
21. Egger B, Schmid SW, Naef M, Wildi S, Buchler MW. Efficacy and safety of weight-adapted Nadroparin calcium vs heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complication in 1 190 general surgical patients. *Diag Surg*. 2000;17:602-9.
22. Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer*. 1998;83:180-5.
23. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY. A comparison of Enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 1999; 341:793-800.
24. Leizorovic A, Cohen AT, Turpie G. Randomized placebo controlled trial of Dalteparin for the prevention of venous thrombembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004; 110:874-9.
25. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute descompensated COPD. *Am J Repir Crit Care Med*. 2000;161:1109-14.
26. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Tomkowski W, Turpie AG, et al. Fondaparinux for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. *Blood*. 2003;102(11):15a-16a.
27. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N. Dabigatran etexilate versus Enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370:949-56.

28. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlendorf M, Wensing G. Safety pharmacodynamics and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:412-21.
29. Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlendorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 -an oral, direct Factor Xa inhibitor- after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2005;61:873-80.
30. Bengt IE, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358:2765-75.
31. Mueck W, Eriksson BI, Bauer KA. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of Rivaroxaban -an oral, direct Factor Xa inhibitor- in patients undergoing major orthopaedic surgery. Clin Pharmacokinet. 2008;47:203-16.
32. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358:2776-86.
33. Apostolakis S, Lip G Y, Lane D A, Shantsila E. The Quest for New Anticoagulants: From Clinical Development to Clinical Practice. Cardiovascular Therapeutics.2010; 29 e12-e22.
34. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: Pathogenesis and management. Br J Haematol. 2003;121:535-55.

Recibido: 2 de octubre de 2012.

Aprobado: 23 de octubre de 2012.

Dra. Yoselín Santos Domínguez. UCI Hospital Universitario "General Calixto García".
Ave. Universidad y Calle J. La Habana. Cuba.
Correo electrónico: yose@infomed.sld.cu