

MANUAL DE  
ACTUACIÓN

Profilaxis y tratamiento  
del tromboembolismo venoso

# EVIDENCIA CIENTÍFICA

*en*

Profilaxis y tratamiento  
del tromboembolismo venoso

ARX 137-06/07

EVIDENCIA CIENTÍFICA *en*

MANUAL DE ACTUACIÓN



# EVIDENCIA CIENTÍFICA *en*

## Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso

### MANUAL DE ACTUACIÓN

---

#### *Coordinador*

**Dr. Francisco Toquero de la Torre**

Vicesecretario de la OMC.

---

#### *Asesor*

**Dr. Pascual Marco Vera**

Hematólogo. Sección de Hemostasia y Trombosis. Hospital General Universitario de Alicante.

---

#### *Autores*

**Dr. Juan Ignacio Arcelus Martínez**

Profesor titular de Cirugía. Universidad de Granada. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

**Dr. Pere Domènech Santasusana**

Hematólogo del Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona.

**Dr. Ramón Lecumberri Villamediana**

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

**Dr. José Mateo Arranz**

Unidad de Trombosis y Hemostasia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

**Dr. Manuel Monreal Bosch**

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

**Dr. Juan Carlos Reverter Calatayud**

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona.

## ÍNDICE

---

---

**PRÓLOGOS** 5-7

---

**INTRODUCCIÓN** 9

---

**PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA  
VENOSA EN PACIENTES QUIRÚRGICOS** 11

---

**PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA  
VENOSA EN PATOLOGÍA MÉDICA** 35

---

**PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA  
EN OBSTETRICIA** 63

---

**COSTE-EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS  
DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA** 75

---

**TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA DE LA TROMBOSIS  
VENOSA PROFUNDA Y DE LA EMBOLIA PULMONAR** 89

---

**TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO  
EN PACIENTES CON CÁNCER** 99

---

**TROMBOFILIAS. DESCRIPCIÓN, PROFILAXIS Y TRATAMIENTO** 131

---

© **IM&C, S.A.**

International Marketing & Communication, S.A. (IM&C)  
Alberto Alcocer, 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73  
imc@imc-sa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-690-7131-1  
Dep. Legal: M-34122-2007

## PRÓLOGO

---

Dotar a los médicos de Atención Primaria y especialistas de una herramienta de trabajo como el manual que nos ocupa es una iniciativa excelente, dada la especial incidencia de esta patología en la población que visita los dispositivos asistenciales de primer nivel y la oportunidad única que los profesionales que en ellos trabajan tienen para intervenir precozmente, tanto en el diagnóstico del proceso como en la ayuda y/o derivación a dispositivos específicos si fuese necesario.

La elaboración de un índice-guía de estas características, aportando elementos de objetividad en la evaluación del proceso de salud, contribuirá a hacer posible la armonización de la respuesta técnica a la demanda de los pacientes aquejados, en muchas ocasiones, de «síntomas clínicos» indeterminados, características comunes a diferentes patologías frecuentes en la presentación de los cuadros con contenido afectivo emocional.

La inclusión dentro de la colección «Evidencia Científica» de este nuevo trabajo ayudará al colectivo médico en su acercamiento a las demandas asistenciales de un gran número de pacientes, que por poco explícitas son de difícil consideración, permitiendo, de este modo, desde el conocimiento más profundo de la persona enferma, una propuesta de ayuda más acertada y, por tanto, una mayor eficiencia.

***D. Javier Rubio Rodríguez***

SUBDIRECTOR GENERAL DE ORDENACIÓN PROFESIONAL  
DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

## PRÓLOGO

---

Como presidente de la Organización Médica Colegial, quiero destacar la importancia de la realización y uso de los *Manuales de Evidencia Científica* que se están realizando por esta Institución.

Es necesario formar e informar al médico, siempre respetando su *lex artis*, pero estableciendo unos criterios mínimos de actuación consensuados científicamente y avalados por los especialistas en la materia, que nos permitan como profesionales de la Medicina dar la calidad asistencial que la sociedad demanda.

Tanto las GBPC como los *Manuales de Evidencia Científica* ayudan al médico en el ejercicio diario de su profesión, proporcionándole, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en evidencia científica y criterios exclusivamente profesionales.

Deseo que esta iniciativa logre la finalidad de facilitarle al profesional su actuación clínica sobre patologías prevalentes, unificando criterios para ser más resolutivos y dando argumentos para defender con criterios profesionales nuestro trabajo diario.

**Dr. Isacio Siguero Zurdo**

PRESIDENTE DEL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS

## INTRODUCCIÓN

---

El objetivo de esta monografía es recopilar las evidencias científicas disponibles en la literatura acerca de la enfermedad tromboembólica venosa, respecto a su profilaxis y terapéutica.

Estamos ante una enfermedad frecuente y no exenta de gravedad. Las manifestaciones clínicas del tromboembolismo venoso se expresan en las trombosis venosas de miembros inferiores y la embolia de pulmón.

No obstante, en este texto se recogerán también situaciones especiales, que cada vez son más frecuentes, en obstetricia y en pacientes neoplásicos, que exigen por su frecuencia y gravedad mayor dedicación asistencial.

Es importante decir que la profilaxis en el tromboembolismo venoso tiene un alto nivel de eficacia, y que incluso el grado de implantación en nuestros hospitales y centros de Atención Primaria es afortunadamente cada vez más frecuente.

Además, la enfermedad tromboembólica es un modelo de interacción entre los distintos servicios de un hospital, por lo que requiere la asociación de diversos especialistas en el desarrollo de protocolos y guías clínicas de actuación. Últimamente estas interacciones entre profesionales también se han extendido a los Centros de Salud, lo que hace que estén también implicados los Médicos de Familia y de Atención Primaria. Por tanto, estamos ante una patología frecuente y grave que requiere una coordinación entre niveles de asistencia y médicos de distintas especialidades.

Un análisis de la literatura con los distintos niveles de evidencia y su exposición práctica en esta monografía, pretende facilitar el trabajo de todos los profesionales que han de prevenir y tratar esta patología.

Como coordinador de este texto, he de agradecer a todos los que han colaborado en su edición por su seriedad y esfuerzo, y espero que el resultado sea el adecuado para el objetivo propuesto.

**Dr. Pascual Marco Vera**

HEMATÓLOGO. SECCIÓN DE HEMOSTASIA  
Y TROMBOSIS. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

## **PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

### **TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES**

#### **QUIRÚRGICOS**

DR. JUAN IGNACIO ARCELUS MARTÍNEZ

*Profesor Titular de Cirugía. Universidad de Granada.  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

#### **Introducción**

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye tanto la trombosis venosa profunda en los miembros inferiores o superiores (TVP) como el embolismo pulmonar (EP), representa una complicación frecuente y grave tras la cirugía. Numerosos estudios llevados a cabo en los últimos treinta años han confirmado que cuando no se adoptan medidas de prevención, el 20-30% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal y el 40-50% de los intervenidos para llevar cabo una artroplastia de cadera o rodilla sufren TVP detectada por métodos objetivos de gran sensibilidad diagnóstica, como el test de captación de fibrinógeno marcado con  $^{125}$ I o la flebografía ascendente con contraste intravenoso.

Si bien la mayoría de los trombos venosos que se producen en el paciente operado pasan desapercibidos, ya que no causan apenas síntomas y se lisan espontáneamente, aproximadamente el 20-25% crecen y se extienden a tramos venosos proximales, pudiendo desprenderse parcial o totalmente de la pared venosa, provocando un embolismo pulmonar. Se estima que entre el 0,5 y 5% de los pacientes quirúrgicos, dependiendo de sus características y de la intervención practicada, fallecen por un embolismo pulmonar fatal postoperatorio cuando no se instaura profilaxis frente a esta complicación. De hecho, el EP representa actualmente una de las causas principales de mortalidad evitable en pacientes quirúrgicos hospitalizados (1).

Los datos de Registro Informatizado sobre la Enfermedad Tromboembólica en España (RIETE) revelan que el 14% de todos los

casos de ETV sintomática que se diagnostican en nuestro país son casos postoperatorios, detectados en las primeras 4 semanas tras la intervención quirúrgica (2).

Además del embolismo pulmonar, que representa la complicación más temible a corto plazo, la presencia de trombos en las venas profundas de los miembros inferiores puede provocar una obstrucción al flujo venoso, así como la destrucción o anormal funcionamiento de las válvulas, que comporta la aparición de hiperpresión y reflujo venoso. Estos factores son determinantes para la instauración paulatina de un síndrome postrombótico, de difícil tratamiento e importantes repercusiones económicas, en hasta un 30% de los pacientes que sufren una TVP proximal sintomática (3).

El riesgo de ETV de un paciente quirúrgico viene determinado por la combinación de factores predisponentes, tales como la edad avanzada, obesidad, historia de ETV previa y cáncer, a los que se suman los factores denominados desencadenantes, relacionados con su ingreso, inmovilización, intervención practicada, duración de la anestesia, canalización de vías venosas centrales, etc. La tabla 1 recoge los principales factores de riesgo de ETV que se presentan en los pacientes quirúrgicos y que hay que tener en cuenta a la hora

**TABLA 1. Factores de riesgo más importantes de sufrir ETV en cirugía**

- Intervención quirúrgica de duración superior a 45-60 minutos.
- Anestesia general.
- Inmovilización.
- Traumatismo grave.
- Cáncer.
- Antecedente de ETV previa.
- Edad superior a 60 años.
- Obesidad (índice de masa corporal superior a 25 kg/m<sup>2</sup>).
- Embarazo y puerperio.
- Anticonceptivos basados en estrógenos y terapia hormonal sustitutiva.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Venas varicosas.
- Catéteres venosos centrales.
- Trombofilia adquirida o congénita.

de estimar el riesgo tromboembólico potencial de cada paciente y adoptar la profilaxis oportuna. La tabla 2 detalla las principales categorías de riesgo de desarrollar ETV y la incidencia estimada de TVP proximal y distal, así como EP fatal.

La TVP postoperatoria permanece asintomática en la mayoría (70-90%) de los pacientes, pudiendo ser el embolismo pulmonar grave o mortal la primera manifestación de esta insidiosa enfermedad. Además, la mayoría de los pacientes que fallecen por un TEP masivo lo hacen en los primeros 60 minutos de presentar síntomas, por lo que en muchos casos no hay tiempo de instaurar un tratamiento efectivo. Aquellos que sobreviven inicialmente y reciben un

**TABLA 2. Categorías de riesgo en cirugía (1)**

Categoría Riesgo	Características	% TVP distal	% TVP proximal	% EP fatal
Bajo	Cirugía menor Pacientes < 40 años sin otros factores de riesgo*	2	0,4	< 0,01
Moderado	Cirugía menor y factores de riesgo Cirugía en pacientes 40-60 años sin otros factores de riesgo*	10-20	2-4	0,1-0,4
Alto	Cirugía en > 60 años Cirugía en > 40 años y factores de riesgo* (ETV previa, cáncer, hipercoagulabilidad)	20-40	4-8	0,4-1,0
Muy alto	Cirugía mayor y múltiples factores de riesgo* (> 40 años, cáncer, previa ETV). Artroplastia cadera o rodilla Cirugía fractura de cadera Politraumatizados graves	40-80	10-20	0,2-5

Cirugía menor: intervenciones extraabdominales de menos de 45 minutos de duración.

\* Factores de riesgo: ver tabla 1.

tratamiento adecuado se enfrentan a una mortalidad del 12-14% en los primeros tres meses y a un riesgo de 2-4% de sufrir a largo plazo una grave e incapacitante hipertensión de la arteria pulmonar. Así, pues, la adopción de medidas profilácticas en pacientes quirúrgicos de riesgo representa la mejor estrategia para reducir la elevada incidencia de la ETV postoperatoria.

Desde los años sesenta se han llevado a cabo numerosos estudios prospectivos que han investigado diversos métodos profilácticos farmacológicos y mecánicos para la prevención de la ETV postoperatoria. Los métodos farmacológicos, fundamentalmente heparina y derivados, intentan contrarrestar la hipercoagulabilidad postoperatoria, factor éste clave en la triada patogénica descrita por Virchow en 1856. Por su parte, los métodos mecánicos, como medias elásticas y sistemas de compresión neumática intermitente de los miembros inferiores y venas plantares actúan reduciendo la estasis venosa perioperatoria, factor también clave, junto con el daño endotelial, de la mencionada triada patogénica. Los resultados de estos estudios han demostrado que algunos de estos métodos, utilizados por separado o en combinación, son muy eficaces y seguros para evitar la ETV postoperatoria. A continuación, se revisan las diferentes opciones para la prevención de esta complicación en los grupos de pacientes quirúrgicos en los que es más frecuente.

### **Cirugía general, ginecología y urología**

En los pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva y que no reciben profilaxis se detecta, mediante flebografía ascendente, un 15-20% de TVP total y un 7% de TVP proximal, falleciendo el 0,9% a consecuencia de la aparición de un EP. En los casos intervenidos por cáncer, la incidencia de TVP asciende al 29% (4). Se reconocen como factores de riesgo en pacientes quirúrgicos generales la edad avanzada (> 60 años), duración de la intervención, cáncer, historia de ETV previa y obesidad (5).

Además de las medidas generales en el postoperatorio, tales como movilización precoz e intensa y una adecuada hidratación y analgesia, en la actualidad se recomienda adoptar profilaxis antitrom-

bótica a todos los pacientes de más de 40 años sometidos a cirugía general «mayor», entendida como aquella de más de 45-60 minutos de duración bajo anestesia general. En función del riesgo particular de cada paciente y tipo de intervención practicada se instauran pautas de profilaxis adaptadas a dicho riesgo.

### **Métodos farmacológicos**

La heparina no fraccionada (HNF), administrada por medio de inyecciones subcutáneas a dosis de 5.000 U, comenzando aproximadamente 2 horas antes de la intervención y continuando con las mismas dosis cada 8-12 horas hasta la plena deambulación del paciente o el alta hospitalaria, reduce significativamente el riesgo de ETV en cirugía general. Un metaanálisis realizado a finales de los años ochenta demostró que la HNF redujo la frecuencia de TVP postoperatoria —detectada por test de captación de fibrinógeno marcado o flebografía— de 22% en los pacientes sin profilaxis a 9% en los que recibieron heparina. Asimismo, la incidencia de embolia pulmonar sintomática se redujo de 2% a 1,3%, y la de embolismo pulmonar fatal de 0,8% a 0,3%, respectivamente. Como contrapartida, la utilización de HNF se asoció a un aumento del 60% en la incidencia de complicaciones hemorrágicas, fundamentalmente hematomas en la herida operatoria de escasa repercusión clínica (6).

Dado que la HNF se asocia al riesgo potencial de trombocitopenia inducida por la heparina y presenta una escasa biodisponibilidad cuando se inyecta por vía subcutánea, así como gran variabilidad interindividual en la respuesta de diferentes pacientes a una misma dosis, en la actualidad ha sido sustituida en la mayoría de los países europeos por unas fracciones de la molécula de heparina, obtenidas por diferentes procesos de despolimerización, de peso molecular medio entre 3.000 y 8.000, denominadas heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Estas heparinas fraccionadas ejercen un mayor efecto inhibitor sobre el factor Xa que sobre la trombina, presentan mejor biodisponibilidad y vida media en plasma tras su inyección subcutánea y tienen una respuesta más predecible que la HNF. Tales características permiten en la práctica clínica que las HBPM se administren una vez al día y que no requieran monitorización de laboratorio cuando se utilizan para prevenir la ETV postoperatoria.

En los años ochenta y noventa se realizaron un gran número de ensayos clínicos comparando las HBPM y HNF en cirugía general, que incluyeron cerca de 50.000 pacientes. Los resultados de estos estudios han sido analizados en varios metaanálisis, entre los que destaca el realizado por Mismetti y colaboradores, en el que se demostró que las HBPM reducen en un 70% la incidencia de ETV sintomática en comparación con la HNF ( $p = 0,049$ ) (7). En la actualidad se considera que ambos fármacos tienen, en general, una eficacia y seguridad similar; sin embargo, las HBPM se consideran más convenientes por las ventajas prácticas de dosificación antes comentadas y por su menor riesgo de producir trombocitopenia inducida por heparina (8).

Las dosis de HBPM habitualmente utilizadas para la prevención de la ETV postoperatoria en cirugía general se clasifican en función del riesgo previsto del paciente. Así, se consideran dosis de riesgo moderado las inferiores a 3.400 U diarias y de alto riesgo las de más de 3.400 U diarias. El metaanálisis antes mencionado también concluyó que las dosis de HBPM de alto riesgo son más eficaces que las de riesgo moderado para la prevención del EP sintomático ( $p = 0,03$ ), aunque se asocian a un incremento en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas ( $p = 0,002$ ) (7). En este sentido, un estudio prospectivo demostró que en pacientes con varios factores de riesgo, especialmente aquellos con cáncer, las dosis altas de HBPM son más eficaces que las dosis de riesgo moderado, sin que aumente el riesgo hemorrágico (9). La tabla 3 detalla las dosis y pautas de administración recomendadas para las HBPM más utilizadas para la prevención de la ETV en los pacientes quirúrgicos en nuestro país.

En general, en pacientes quirúrgicos generales de riesgo moderado se inicia la profilaxis a las dosis recomendadas para cada HBPM —habitualmente inferiores a 3.400 U— aproximadamente dos horas antes de la intervención. Por su parte, en pacientes de alto y muy alto riesgo —que requieren dosis mayores— se suele iniciar la profilaxis de 10 a 12 horas antes de la intervención, para evitar complicaciones hemorrágicas (1). En pacientes que reciben anestesia neuroaxial (punción subaracnoidea o epidural) se recomienda administrar la HBPM 10-12 horas antes de la punción o pasadas 6 horas de ésta y no retirar el catéter epidural hasta pasadas 10-12 horas de la última dosis de HBPM (10).

**TABLA 3. Pautas y dosificación recomendadas para la utilización de profilaxis farmacológica en cirugía**

Preparado	Dosis	Comienzo
Heparina no fraccionada	5.000 U cada 8 ó 12 horas	1-2 horas antes de cirugía
Anticoagulantes orales	5-10 mg (warfarina) (INR 2,5)	Día cirugía o 1º postoperatorio
Fondaparinux	2,5 mg cada 24 horas	6 horas después de cirugía
<b>Heparinas de bajo peso molecular</b>		
<i>Riesgo moderado</i>		
Dalteparina (Fragmin®)	2.500 U cada 24 horas	1-2 horas antes de cirugía
Enoxaparina (Clexane®)	20 mg (2.000 U) diarios	1-2 horas antes de cirugía
Nadroparina (Fraxiparina®)	2.850 U diarias	2-4 horas antes de cirugía
Tinzaparina (Innohep®)	3.500 U diarias	2 horas antes de cirugía
Bemiparina (Hibor®)	2.500 U diarias	2 horas antes (6 h después)
<i>Alto o muy alto riesgo</i>		
Dalteparina (Fragmin®)	5.000 U cada 24 horas	8-12 horas antes de cirugía
Enoxaparina (Clexane®)	40 mg (4.000 U) diarios	10-12 horas antes de cirugía
Nadroparina (Fraxiparina®)	≥ 3.800 U diaria*	2-4 horas antes de cirugía
Tinzaparina (Innohep®)	50 U/ kg peso diarias	2 horas antes de cirugía
Bemiparina (Hibor®)	3.500 U diarias	2 horas antes (6 h después)

\*\* En pacientes de alto riesgo la dosis puede aumentar de acuerdo al peso del paciente y a partir del 4º día postoperatorio.

En general, se consideran **contraindicados** estos fármacos en las siguientes circunstancias:

- Hipersensibilidad conocida al preparado.
- Hemorragias activas.
- No se administrará heparina ni HBPMN en caso de historia de trombocitopenia inducida por heparina previa.
- Endocarditis bacteriana aguda.
- Lesiones potencialmente sangrantes como ulcus gastroduodenal activo o ictus hemorrágico.
- Diátesis hemorrágica.

Un estudio recientemente publicado ha evaluado la eficacia y seguridad de un nuevo antitrombótico de síntesis, el fondaparinux. Este pentasacárido, que actúa inhibiendo selectivamente al factor Xa sin inhibir la trombina ni otros factores de la coagulación fue comparado con una HBPM en un grupo de más de 2.000 pacientes sometidos a cirugía abdominal, de los que dos terceras partes sufrían cáncer y a los que se practicó flebografía ascendente bilateral en el día 10 del postoperatorio (11). Los resultados de este estudio demuestran que 2,5 mg de fondaparinux, administrados pasadas 6 horas del final de la intervención quirúrgica y siguiendo con

la misma dosis diaria resulta igual de eficaz y seguro que la dalteparina. Es de destacar que éste es el primer estudio prospectivo en el que se evalúa en un número importante de pacientes quirúrgicos generales y oncológicos una pauta de inicio postoperatorio de la profilaxis.

Con respecto a la duración de la profilaxis, la recomendación habitual es mantenerla durante al menos una semana tras la intervención o hasta que el paciente deambule plenamente. Se han realizado muchos menos estudios investigando la eficacia y seguridad de la prolongación de la profilaxis en cirugía general que en cirugía ortopédica. Aún así, un reciente metaanálisis de los cuatro estudios completados hasta la fecha en pacientes operados por cáncer, predominantemente intraabdominal, ha concluido que la prolongación de la profilaxis con HBPM durante las primeras 4-5 semanas del postoperatorio reduce significativamente la incidencia de TVP total ( $p = 0,005$ ) y proximal ( $p < 0,01$ ) detectada mediante flebografía, sin que hubiera un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas (12). Actualmente se sugiere prolongar la profilaxis con HBPM en pacientes operados por cáncer y que presenten otros factores de riesgo de sufrir ETV (1, 8).

### Métodos mecánicos

Tanto las medias elásticas de compresión, como la compresión neumática intermitente de las piernas y venas plantares tienen como objetivo reducir la estasis venosa postoperatoria en las venas profundas de los miembros inferiores y contrarrestar, así, uno de los factores clave en la etiopatogenia de la ETV. Las medias elásticas más utilizadas ejercen una compresión decreciente, de 18-23 mm Hg en el tobillo y 8-10 mm Hg en hueso poplíteo. Las medias utilizadas para la profilaxis no deben confundirse con las de compresión terapéutica, utilizadas para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica establecida, que ejercen una presión más elevada, de 30-40 mm Hg en el tobillo. Las medias elásticas —muy populares en Norteamérica y en varios países europeos y menos utilizadas en España— reducen el riesgo relativo de aparición de TVP postoperatoria en un 52% en comparación con la no utilización de profilaxis, como ha demostrado una reciente revisión de la literatura realizada por la Colaboración Cochrane (13).

La utilización combinada de métodos farmacológicos y mecánicos aumenta su eficacia antitrombótica al complementar sus mecanismos de actuación sobre la estasis venosa e hipercoagulabilidad. En la misma revisión de la literatura arriba mencionada se demostró que la combinación de medias más HNF redujo significativamente el riesgo de TVP postoperatoria, de 15% (heparina) a 4% (heparina y medias) (13). En la actualidad, se recomienda la combinación de ambos métodos en pacientes de muy alto riesgo tromboembólico (1, 14).

Un reciente ensayo clínico ha comparado la utilización de compresión neumática intermitente (CNI), aislada y en combinación con fondaparinux, en 1.300 pacientes sometidos a cirugía abdominal. Mediante flebografía ascendente bilateral en el 10.º día del postoperatorio se detectó ETV en 5,3% de los pacientes que recibieron CNI más placebo y 1,7% en los que recibieron CNI y fondaparinux ( $p = 0,004$ ). La incidencia de TVP fue 1,7% y 0,2% ( $p = 0,037$ ), y la de complicaciones hemorrágicas 0,2% y 1,6% ( $p = 0,006$ ), respectivamente (15).

### Cirugía ginecológica y urología

La incidencia de ETV postoperatoria en ginecología es similar a la descrita en cirugía general. Se considera que aumentan especialmente el riesgo trombótico en ginecología la cirugía por cáncer, edad avanzada, historia de ETV previa, radioterapia pélvica y el abordaje por laparotomía (16). Tanto la HNF (5.000 U cada 12 horas) como la CNI resultan eficaces en pacientes de riesgo moderado. Por su parte, en pacientes oncológicos, de alto riesgo, se recomiendan las HBPM a dosis de 4.000 U diarias y la HNF (5.000 U cada 8 horas) (1). Respecto a la cirugía laparoscópica ginecológica, al no existir suficiente evidencia, se recomienda individualizar la decisión acerca de la profilaxis en función del riesgo inherente al paciente y el tipo de intervención a practicar. Aunque la profilaxis en estas pacientes se suele mantener hasta el alta hospitalaria, de acuerdo con los hallazgos del estudio Enoxacan II (17), que incluía un 8% de pacientes ginecológicas, se recomienda considerar la prolongación de la profilaxis durante 3-4 semanas en pacientes oncológicas de más de 60 años o con historia de ETV previa.

Se han llevado a cabo muy pocos estudios acerca de la incidencia de ETV en urología, y la mayoría en pacientes sometidos a prostatectomía. La influencia del abordaje quirúrgico en este tipo de cirugía se pone de manifiesto por el hecho de que se detecte TVP postoperatoria mediante test de captación de fibrinógeno marcado en 9% de los pacientes sometidos a prostatectomía transuretral y 32% tras prostatectomía suprapúbica. Otros factores de riesgo en estos pacientes son la edad avanzada, el cáncer, la posición de litotomía durante la intervención y la cirugía pélvica. Tanto la HNF como las HBPM son eficaces en pacientes urológicos para prevenir la ETV, si bien se asocian a cierto aumento en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas, sobre todo tras la prostatectomía abierta. En este sentido, parece que al igual que ocurre con los pacientes quirúrgicos oncológicos generales, los pacientes urológicos operados por cáncer toleran mejor las HBPM que los operados por patología benigna (Sawczuk 2002). En pacientes que son intervenidos de próstata por vía transuretral sin otros factores de riesgo no se recomienda la profilaxis antitrombótica rutinaria. En cambio, en casos considerados de riesgo moderado o alto se recomiendan la HNF o las HBPM a las dosis correspondientes (tabla 2). Por último, en aquellos casos con contraindicaciones para la administración de fármacos anticoagulantes, con elevado riesgo hemorrágico o sangrado activo se debe recurrir a los métodos mecánicos (1).

## Cirugía laparoscópica

La cirugía laparoscópica se considera una técnica quirúrgica teóricamente menos trombogénica que la cirugía mediante laparotomía, ya que se asocia a una menor agresión tisular y permite una más rápida recuperación y movilización de los pacientes. Sin embargo, la colecistectomía laparoscópica y de la hernia de hiato se realizan con el paciente en posición de Trendelenburg inverso, con las piernas por debajo del nivel de la aurícula derecha y estableciendo un neumoperitoneo mediante la insuflación de CO<sub>2</sub> a una presión de 12-14 mm Hg. Ambos factores condicionan un aumento de la estasis venosa en los miembros inferiores. A esto habría que añadir que intervenciones más complejas realizadas por vía laparoscópi-

ca, como las resecciones de tumores de colon tienen una duración considerable, a veces de más de 6 horas.

Las series publicadas hasta la fecha en pacientes operados por colecistectomía laparoscópica sitúan el riesgo medio de TVP en torno al 1% sin profilaxis y 0,5% con profilaxis (1). Por su parte, se han comunicado tasas de TVP de hasta 4% tras cirugía laparoscópica por cáncer de colon en pacientes sin profilaxis. Se consideran factores de riesgo en estos pacientes la obesidad, edad avanzada, patología cardiovascular asociada e historia de ETV previa.

Aunque el número de estudios realizado en este tipo de cirugía es escaso, actualmente no se recomienda la profilaxis sistemática en pacientes sin factores de riesgo (18). Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo o sometidos a intervenciones prolongadas se recomiendan los métodos mecánicos y las HBPM a las dosis correspondientes (1, 14). Por su parte, la Sociedad de Cirugía Endoscópica de Estados Unidos recomienda adoptar en un paciente que se interviene por vía laparoscópica la misma profilaxis que se llevaría a cabo en un caso equivalente operado por vía abierta convencional (19).

No existe evidencia acerca de la duración ideal de la profilaxis en estos pacientes, que en su mayoría son dados de alta en las primeras 24-48 horas del postoperatorio. En este sentido, un estudio ha evaluado la eficacia de extender la profilaxis con una HBPM durante una semana tras el alta en pacientes intervenidos por laparoscopia (20). De los 209 pacientes incluidos en el estudio se detectó TVP mediante ultrasonografía, a las 4 semanas del alta, en un caso de los 105 en que no se administró HBPM tras el alta y en ninguno de los 104 pacientes que recibieron dalteparina tras el alta. Ante estos resultados, y hasta que se realicen estudios con un mayor número de pacientes, se sugiere mantener la profilaxis con HBPM durante la hospitalización como práctica habitual y sólo extenderla durante una semana en los casos de alto riesgo.

## Cirugía de la obesidad

La obesidad, considerada como un índice de masa corporal superior a 25-30 kg/m<sup>2</sup> representa un factor de riesgo para desarrollar ETV

postoperatoria. De hecho, un estudio de la Clínica Mayo evidenció que la mitad de las embolias pulmonares fatales postoperatorias que se diagnosticaron en ese hospital ocurrieron en pacientes obesos mórbidos. Así, se recomienda administrar profilaxis a todos los pacientes sometidos a cirugía mayor. Con respecto a las dosis a utilizar, y aunque no hay estudios concluyentes, se recomienda incrementar al menos un 25% la dosis de HBPM en pacientes muy obesos (21).

Diferente es el problema planteado por los pacientes obesos mórbidos que se someten a cirugía bariátrica, por vía abierta o laparoscópica, para intentar conseguir una reducción ponderal. En general, estas intervenciones son de duración prolongada y la movilización de los pacientes limitada durante los primeros días del postoperatorio. La mayoría de los estudios llevados a cabo, sobre todo en Estados Unidos, han documentado una incidencia de ETV sintomática entre 0,2 y 2% en pacientes que habían recibido diferentes modalidades de profilaxis, fundamentalmente medias, CNI y heparina. Una serie retrospectiva de más de 5.500 pacientes operados encontró una incidencia de embolismo pulmonar fatal de 0,21%, superior a la documentada en la actualidad tras artroplastia de cadera (22).

En un grupo de 481 pacientes intervenidos en un hospital del Estado de Michigan, todos los pacientes recibieron medias y CNI. Además, los primeros 92 pacientes de la serie recibieron enoxaparina a dosis de 3.000 U cada 12 horas y los 389 restantes 4.000 U de enoxaparina cada 12 horas. La incidencia de TVP sintomática en ambos grupos fue 5,4% y 0,6% ( $p < 0,01$ ), respectivamente, y las complicaciones hemorrágicas fueron 1% y 0,3% (NS). Los autores del estudio concluyen que las dosis de 4.000 U cada 12 horas (40 mg) de enoxaparina son eficaces y seguras en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica y que además reciben métodos mecánicos para prevenir la ETV postoperatoria (23).

## Cirugía ortopédica

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) representa una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, especialmente tras la artroplastia de

cadera o de rodilla y en pacientes que sufren fractura de cadera. En pacientes que no reciben profilaxis, la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) detectada mediante flebografía ascendente oscila entre el 42% y el 57% tras la prótesis total de cadera (PTC) y entre el 41% y el 85% tras la prótesis total de rodilla (PTR). Además, se estima que la incidencia de embolismo pulmonar fatal postoperatorio es 0,1-2% y 0,1-1,7%, respectivamente (1). Por su parte, el 50% de los pacientes operados por sufrir fractura de cadera sufren TVP, que provoca embolismo pulmonar fatal entre el 1,4% y el 7,5% de los casos.

La mayoría de las TVP postoperatorias que ocurren tras cirugía ortopédica son asintomáticas, y aquellas que presentan síntomas —menos del 10-20% del total— suelen hacerlo tras el alta hospitalaria. De hecho, la ETV representa la causa más frecuente de ingreso en el hospital de los pacientes a los que se practica una PTC.

## Prótesis total de cadera (PTC)

Se han evaluado varios métodos farmacológicos para la prevención de la ETV en pacientes sometidos a PTC. Varios metaanálisis de la literatura han demostrado que las HBPM y los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) son superiores a la heparina no fraccionada a bajas dosis y la aspirina. Las HBPM reducen en un 50% la incidencia de TVP postoperatoria tras PTC en comparación con la heparina no fraccionada, por lo que han sustituido a ésta en la mayoría de los países europeos. En cambio, en Norteamérica, los anticoagulantes orales, a dosis suficientes para conseguir un INR (International Normalized Ratio) objetivo de 2,5 (rango 2 a 3) representan el método más utilizado por los cirujanos ortopédicos en pacientes sometidos a PTC.

Los estudios que han comparado las HBPM y los AVK han demostrado que las HBPM reducen la incidencia de TVP detectada mediante flebografía con contraste de 20% a 14%, y la incidencia de TVP proximal de 4,8% a 3,4%, respectivamente (8). En cambio, las complicaciones hemorrágicas importantes fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron HBPM (5,3%) que en los que se les administró AVK (3,3%). También la incidencia de ETV clínica es inferior con las HBPM (0,3%) que con los AVK (1,1%) (24).

Así, pues, en estos pacientes las HBPM son más eficaces que los fármacos AVK, aunque provocan un moderado aumento en la incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Dado que con las HBPM no se consigue reducir la tasa de ETV «residual» por debajo de 14-15%, se han desarrollado recientemente nuevos fármacos antitrombóticos como los inhibidores del factor Xa y los inhibidores directos de la trombina. El fondaparinux —inhibidor selectivo indirecto del factor Xa— ha sido comparado con una HBPM (enoxaparina) en cirugía ortopédica. En lo que se refiere a la PTC, se han llevado a cabo dos estudios prospectivos, uno en Europa (EPHESUS) y otro en Norteamérica (PENTATHLON). En el estudio EPHESUS, el fondaparinux administrado por vía subcutánea a dosis de 2,5 mg cada 24 horas comenzando a las 6 ± 2 horas de terminar la intervención, redujo la incidencia de TVP flebográfica del 9% al 4% en comparación con la enoxaparina, administrada a dosis de 40 mg diarios, iniciada en la noche previa a la intervención (25). En el estudio norteamericano, el fondaparinux —administrado igual que en el estudio anterior— fue comparado con la enoxaparina a dosis de 30 mg cada 12 horas, iniciada a las 12-24 horas de la intervención (26). La incidencia de ETV se redujo del 8% en el grupo enoxaparina al 6% en el grupo fondaparinux. En ambos estudios se presentaron más complicaciones hemorrágicas en los pacientes que recibieron fondaparinux, si bien la mayoría de éstas ocurrieron cuando se administró la primera dosis del inhibidor del factor Xa antes de las 6 horas del postoperatorio.

Los métodos mecánicos, como las medias elásticas y la compresión neumática intermitente son menos eficaces que los farmacológicos en estos pacientes, sobre todo en lo que se refiere a la prevención de la TVP proximal. Por ello, su uso queda reservado para los pacientes con contraindicaciones para la utilización de fármacos con efecto anticoagulante.

### Prótesis total de rodilla (PTR)

La incidencia de TVP tras cirugía de PTR, sin profilaxis, es de aproximadamente el 60%, superior a la detectada tras PTC, y con una tasa de TVP proximal del 25%. Al igual que ocurre con la artroplastia de cadera, los métodos más utilizados hasta la fecha en

PTR son las HBPM y AVK; sin embargo, su eficacia es relativa en PTR, ya que la incidencia de TVP flebográfica total y proximal persiste elevada: 48% y 10% con los AVK y 33% y 7% con las HBPM, respectivamente. En general, las HBPM resultan más eficaces que los anticoagulantes orales, aunque no consiguen reducir la tasa de TVP por debajo del 30% y provocan más complicaciones hemorrágicas (27).

Con objeto de intentar reducir la elevada frecuencia de ETV postoperatoria residual detectada en pacientes que reciben HBPM, se llevó a cabo un estudio comparando el fondaparinux, con la pauta de administración antes comentada de 2,5 mg diarios iniciados a las 6 ± 2 horas del final de la intervención, con enoxaparina, a dosis de 30 mg cada 12 horas, iniciadas a las 12-24 horas de la cirugía. El fondaparinux redujo significativamente la incidencia de TVP flebográfica, de 27,8% a 12,5%, aunque con un aumento de las complicaciones hemorrágicas (28), cuando se administró antes de las 6 horas, después del cierre quirúrgico.

### Cirugía de la fractura de cadera

La fractura de cadera se asocia a una muy elevada incidencia de ETV postoperatoria, ya que, de no adoptarse medidas preventivas, aproximadamente el 50% de los pacientes operados desarrollan una TVP. Además, el riesgo de sufrir un EP fatal es de los más altos en traumatología —hasta de 7,5%—, representando la cuarta causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes (1).

Si bien un controvertido estudio concluyó que la aspirina administrada durante un mes era más eficaz que un placebo para la prevención del EP fatal en estos pacientes, estos resultados han sido cuestionados por el diseño del ensayo clínico. Tanto las HBPM como los anticoagulantes orales reducen la incidencia de TVP del 50% sin profilaxis al 18% y 44%, respectivamente. Con objeto de mejorar estos decepcionantes resultados se ha investigado también en estos pacientes el uso del fondaparinux, comparándolo con enoxaparina, con muy buenos resultados, ya que la incidencia de TVP flebográfica fue del 8,3% y 19%, respectivamente. Más importante fue la reducción en la incidencia de TVP proximal, del 4,3% con enoxaparina al 0,9% con fondaparinux, sin que hubiese diferen-

cias en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas graves (29). Otro estudio más reciente ha comparado la administración de fondaparinux durante una semana, en un grupo, con la prolongación de la administración de este fármaco durante otras tres semanas en otro, evaluándose la incidencia de TVP mediante flebografía bilateral realizada en la 4.ª semana del postoperatorio. Aparte de una significativa reducción en la frecuencia de TVP flebográfica, de 35% en el grupo que recibió fondaparinux una semana a 1,4% en el grupo que lo recibió 4 semanas, es de destacar que la incidencia de ETV sintomática también se redujo de forma muy significativa, de 2,7% a 0,3%, es decir, en un 90% (30).

Estos resultados demuestran que el inhibidor del factor Xa consigue los mejores resultados en estos pacientes, por lo que se considera el método de elección en esta patología, recibiendo el máximo grado de recomendación en la última Conferencia del American College of Chest Physicians (ACCP) (1) y en la Guía Clínica de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) (31).

Dado que en la mayoría de los pacientes que sufren una fractura de cadera la intervención puede retrasarse algunos días desde su ingreso en el hospital, es importante instaurar profilaxis con HBPM siempre que la demora hasta que el paciente sea intervenido supere las 24 horas, siguiendo en el postoperatorio con HBPM o con fondaparinux (1).

### Cirugía de columna

El riesgo de presentación de TVP flebográfica tras cirugía electiva de columna vertebral asciende al 18%, habiéndose identificado como factores de riesgo la edad avanzada, cirugía de columna cervical, abordaje por vía anterior, cáncer, intervención prolongada e inmovilización perioperatoria (8).

En estos pacientes se han llevado a cabo pocos estudios evaluando diferentes métodos profilácticos. Los métodos mecánicos, sobre todo la CNI, han sido los más estudiados, consiguiendo una reducción significativa de la incidencia de TVP postoperatoria detectada por flebografía y ultrasonografía. Los métodos farmacológicos —fundamentalmente heparina y HBPM— han sido investigados en un menor número de estudios que incluían un número reducido

de pacientes. En general, ante la escasa evidencia disponible, se recomienda utilizar estos métodos, solos o en combinación, en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo (1).

### Duración de la profilaxis en cirugía ortopédica

Varios estudios han demostrado que el riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas se extiende durante varias semanas tras intervenciones como la PTC, PTR y cirugía de fractura de cadera. De hecho, cuando estos pacientes reciben profilaxis limitada a su estancia hospitalaria —aproximadamente 5-10 días— se constata un aumento de la incidencia de ETV a modo de «rebote» tras suspender la profilaxis, ya que persiste la hipercoagulabilidad postoperatoria y la mayoría de los pacientes tienen limitada su movilidad. En este sentido, una revisión llevada a cabo en el Estado de California evidenció que el 76% de las TVP sintomáticas postoperatorias en pacientes sometidos a PTC se diagnosticaron tras el alta hospitalaria (32).

Una reciente revisión de los más de 10 estudios llevados a cabo investigando la eficacia y seguridad de la extensión de la profilaxis durante 3 ó 4 semanas tras el alta hospitalaria en pacientes sometidos a PTC, PTR o fractura de cadera concluye que, en ausencia de contraindicaciones, los pacientes de especial alto riesgo se beneficiarían de la prolongación de la profilaxis farmacológica (33). En concreto, las HBPM administradas durante 3-4 semanas han conseguido reducir la incidencia de ETV sintomática, tras el alta, en un 67%. En este sentido, se consideran factores de riesgo cuya presencia justificaría prolongar la profilaxis el antecedente de ETV previa y el cáncer; otros factores a considerar son el tratamiento con estrógenos o tamoxifeno, la cirugía de cadera, trombofilia conocida, obesidad e inmovilización. Ante esta actitud selectiva, frecuente en Norteamérica, la tendencia en algunos países europeos y en España consiste en recomendar la prolongación de la profilaxis —entre 4 y 6 semanas tras la cirugía— en todos los pacientes sometidos a PTC, PTR o cirugía por fractura de cadera (Secot, 2003). En este último grupo, la extensión de la utilización del fondaparinux durante 3 semanas tras el alta redujo en un 90% la incidencia de TVP flebográfica y de ETV clínica a las 4 semanas de la cirugía en comparación con su uso durante el ingreso hospitalario, por lo que se recomienda en pacientes operados por fractura de cadera (30).

## Recomendaciones

Como síntesis de lo expuesto con anterioridad, podemos concluir que la profilaxis de la ETV en los pacientes quirúrgicos varía en función de la presencia de factores de riesgo de desarrollar esta

**TABLA 4. Profilaxis recomendada para cada categoría de riesgo de presentar TEV en cirugía general**

Categoría	Modalidad recomendada (grado recomendación*)
<i>Bajo riesgo</i>	— Movilización precoz y persistente (1 C+).
<i>Moderado riesgo</i>	— HBPM cada 24 h a bajas dosis (< 3.000) (1 A). — Heparina no fraccionada (5.000) cada 12 horas (1 A). — Medias elásticas o CNI, en pacientes con riesgo hemorrágico elevado (1 A).
<i>Alto riesgo</i>	— HBPM a altas dosis (> 3.400 U diarias) (1 A). — Heparina no fraccionada (5.000 U) cada 8 horas (1 A). — Medias elásticas o CNI en pacientes con riesgo hemorrágico elevado (1 A). — Combinación de medias elásticas y heparina o HBPM (1 A).
<i>Muy alto riesgo</i>	— HBPM a altas dosis (> 3.400 U diarias) (1 C+). — Heparina no fraccionada (5.000 U) cada 8 horas y medias elásticas o CNI (1 C+). — Heparina o HBPM en combinación con métodos mecánicos (1 C+). — En pacientes con cáncer abdominal considerar extensión de profilaxis con HBPM durante 4 semanas tras la cirugía (2 A). — En pacientes con muy alto riesgo hemorrágico o que presentan hemorragia activa, CNI y medias elásticas inicialmente, añadiendo heparina o HBPM cuando cese el riesgo de sangrado (1 A).

CNI: compresión neumática intermitente.

\* Grados de recomendación (1):

- Recomendación:
  - 1: Los beneficios superan ciertamente los riesgos y costes.
  - 2: Hay menos certeza de que los beneficios superen los riesgos y costes.
- Nivel de evidencia (calidad metodológica de los estudios realizados):
  - A: Resultados consistentes de ensayos clínicos aleatorizados.
  - C+ : Estudios observacionales con resultados concluyentes y extrapolación fiable de ensayos clínicos.
  - B: Resultados inconsistentes de ensayos clínicos o con metodología débil.
  - C: Estudios observacionales o extrapolación de un grupo de pacientes a otro.
- Jerarquía de las recomendaciones según nivel de evidencia: 1 A, 1 C+, 1 B, 1 C, 2 A, 2 C+, 2 B, 2 C.

**TABLA 5. Profilaxis recomendada en cirugía ortopédica y traumatología**

Intervención	Modalidad recomendada (grado recomendación*)
<i>Prótesis total cadera</i>	— HBPM a altas dosis (> 3.400 diarias), iniciada 12 horas antes o 12-24 después (1 A). — Fondaparinux 2,5 mg iniciados a las 6-8 horas del fin de la cirugía (1 A). — Anticoagulantes orales con INR objetivo entre 2 y 3 (1 A). — No se recomiendan la aspirina, medias o CNI como modalidades únicas (1 A).
<i>Prótesis total de rodilla</i>	— HBPM, fondaparinux o anticoagulantes orales como en PTC (1 A). — La CNI utilizada adecuadamente es una alternativa a los anticoagulantes (1 B). — No se recomienda la aspirina (1 A), HNF (1 A) o bomba plantar (1 B).
<i>Cirugía fractura cadera</i>	— Fondaparinux 2,5 mg a las 6-8 horas del fin de la cirugía (1 A). — HBPM a altas dosis (1 C+). — Anticoagulantes orales con INR objetivo entre 2 y 3 (2 B). — No se recomienda la aspirina como único método (1 A). — Se recomienda utilizar HBPM en pacientes ingresados a la espera de cirugía (1 C+).
<i>Cirugía de columna</i>	— Para los pacientes con factores de riesgo, se recomienda HNF (1 C+), HBPM (1 B), CNI (1 B) o medias (1 B).
<i>Artroscopia de rodilla</i>	— La Séptima Conferencia de I ACCP sugiere no adoptar profilaxis de forma rutinaria (2 B), aunque en pacientes con factores de riesgo sugiere HBPM (2 B). — La guía de la SECOT recomienda HBPM a altas dosis en todos los pacientes sometidos a artroscopia terapéutica.
<i>Duración de la profilaxis</i>	— Los pacientes operados de PTC, PTR o fractura de cadera recibirán profilaxis farmacológica con HBPM, fondaparinux o anticoagulantes orales durante al menos 10 días (1 A). — En pacientes operados de PTC se recomienda extender la profilaxis durante 28-35 días tras la cirugía con HBPM (1 A) o fondaparinux (1 C+). En operados por fractura de cadera se recomienda extender la profilaxis con fondaparinux (1 A) o HBPM (1 C+).

CNI: compresión neumática intermitente.

\* Grados de recomendación: véase tabla 4.

complicación propios del paciente o relacionados con la intervención practicada, así como del riesgo hemorrágico. La tabla 3 detalla las dosis y pautas de administración de los métodos farmacológicos más utilizados en cirugía, así como las contraindicaciones para su uso.

En las tablas 4 y 5 se resumen las recomendaciones actuales en los pacientes quirúrgicos generales y aquellos sometidos a cirugía ortopédica, respectivamente. Estas recomendaciones incluyen el grado de evidencia, aplicable en cada grupo de pacientes, tomando como referencia para su definición la Séptima Conferencia de la ACCP sobre terapia antitrombótica (1). Además, se han tenido en cuenta, dependiendo del caso, las recomendaciones de las Guías escocesas (14) y de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (Secot, 2003).

## Bibliografía

1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 388s-400s.
2. Arcelus JI, Caprini JA, Monreal M, Suárez C, González-Fajardo JA. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients. *J Vasc Surg* 2003; 38: 916-22.
3. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
4. Bergqvist D. Low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery. *Br J Surg* 2004; 91: 965-74.
5. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, Ljungstrom KG, Torngren S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. *Eur J Surg* 1996; 162: 783-9.
6. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
7. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmüller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-30.
8. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation* 2004; 110 (suppl IV): 4-12.
9. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496-501.
10. Sociedad Española de Anestesiología-Reanimación y Terapéutica del Dolor. Guía clínica de fármacos inhibidores de la hemostasia y anestesia regional neuroaxial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005; 52: 413-20.
11. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212-20.
12. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN. Extended out-of-hospital low molecular weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients after cancer operations. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1): Abstract P2213.
13. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Systematic Review* 2000; 3:CD001484.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of venous thromboembolism. Guideline 62, 2002 ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk))
15. Turpie AG, Bauer K, Caprini J, et al. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression (IPC) versus IPC alone in the prevention of VTE after major abdominal surgery: results of the APOLLO study. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1): Abstract P1046.
16. Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I, et al. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 157-63.
17. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-80.
18. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2173-6.
19. Society of American Gastrointestinal Surgeons. Global Statement on deep vein thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1999; 13: 200.

20. Tincani E, Piccoli M, Turrini F, Crowther MA, Melotti G, Bondi M. Video laparoscopic surgery: is out-of-hospital thromboprophylaxis necessary? *J Thromb Haemost* 2005; 3: 214-5.
21. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight-heparin. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188s-203s.
22. Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP, Sapala MA. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. *Obes Surg* 2003; 13: 819-25.
23. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 19-24.
24. Colwell CW, Collis DK, Paulson, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 932-40.
25. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1715-20.
26. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective total hip replacement surgery: a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1721-6.
27. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001; 16: 293-300.
28. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1305-10.
29. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1298-304.
30. Eriksson BI, Lassen MR. The Pentasaccharide in Hip Fracture Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337-42.

31. Granero J. Guía Clínica de la Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Madrid: Media & Marketing Communications; 2003.
32. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidente and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1525-31.
33. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003; 124: 386s-392s.

## **PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

### **TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PATOLOGÍA**

#### **MÉDICA**

DR. JUAN CARLOS REVERTER CALATAYUD

*Servicio de Hemoterapia y Hemostasia.  
Hospital Clínic. Barcelona*

#### **Introducción**

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), constituida por la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) es una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados. Debido a su alta prevalencia, a su naturaleza a veces silente en las fases iniciales, a la potencial gravedad de los episodios y su alto coste socioeconómico, se ha intentado definir y difundir la práctica de medidas preventivas para ser aplicadas a los pacientes de más alto riesgo. Así, la necesidad de la profilaxis de la ETV se ha ido imponiendo progresivamente en los pacientes quirúrgicos, pero, en cambio, la concienciación de la necesidad de su implantación en los pacientes con patología médica está mucho menos extendida, su introducción ha sido mucho más lenta y aún no se ha conseguido una satisfactoria difusión. Sin embargo, esta menor implantación no responde a una consideración de su riesgo real, ya que los pacientes con patología médica importan la mayoría de los casos de ETV. Sin profilaxis, la incidencia de TVP confirmada con métodos objetivos en los enfermos con patología médica se estima, de forma global, en un 10-20% y se pueden atribuir a un TEP en torno al 10% de las muertes hospitalarias (1). Aunque la frecuencia de ETV sea superior en los pacientes sometidos a cirugía (desde el 15-40% en cirugía general hasta el 40-60% en cirugía ortopédica o traumatológica de rodilla o cadera), el número de pacientes ingresados por patología médica es muy superior, por lo que la mayoría de casos de ETV se producen en enfermos con patología médica (1). Además, determinados subgrupos de pacientes médicos pre-

sentan un riesgo de TVP aún mayor, como los enfermos con ictus isquémico (riesgo del 20-50%), con traumatismos de la médula espinal (riesgo del 60-80%) o los ingresados en unidades de cuidados intensivos (riesgo del 10-80%) (1). En conjunto, del 50 al 70% de las TVP sintomáticas y del 70 al 80% de los TEP ocurren en pacientes con patología médica.

El relativo poco uso que se hace de la profilaxis antitrombótica en los pacientes médicos se debe en buena parte a la infraestimación del riesgo de morbi mortalidad de la ETV, al desconocimiento del riesgo individualizado y al temor a complicaciones hemorrágicas, muchas veces injustificado. Quizá como consecuencia de todo ello, el número de estudios sobre la profilaxis de la ETV en pacientes con patología médica es mucho menor que los que pueden encontrarse en la patología quirúrgica y muchos de ellos son de tamaño pequeño y su metodología es heterogénea.

Sin embargo, muchos pacientes hospitalizados por otras causas tienen factores de riesgo para ETV y, además, es muy frecuente en los pacientes médicos la asociación de dos o más factores de riesgo, de tal modo que la ETV acaba siendo frecuente en todos los grupos de pacientes hospitalizados.

La ETV hospitalaria es muy a menudo silente, pero puede dar lugar a complicaciones graves e incluso fatales. Además, su exploración es cara y causa molestias a los enfermos, y los pacientes que han presentado un episodio presentan con frecuencia síndrome postflebítico y tienen aumentado el riesgo de recurrencias. Todo ello implica un importante coste económico y de sufrimiento que debe intentar reducirse. La recomendación de profilaxis de ETV en los pacientes con patología médica debe fundamentarse en la prevalencia de la enfermedad, en sus consecuencias adversas y en la eficacia y eficiencia de las medidas profilácticas recomendadas.

Para valorar los estudios de profilaxis de la ETV es esencial conocer las limitaciones de los métodos de estudio que objetivan la enfermedad (1). Todos ellos, incluso los más modernos, tienen limitaciones y, en muchas ocasiones, los estudios disponibles son de una cierta antigüedad y emplean métodos más imperfectos. Por otro lado, los eventos valorados varían entre los distintos estu-

dios. Se ha puesto en cuestión si la detección de TVP asintomáticas por métodos muy sensibles pudiera sobreestimar el riesgo (o el beneficio) real de la profilaxis, pero tampoco parece adecuado cuantificar únicamente los eventos graves como son las TVP sintomáticas, los TEP o la mortalidad asociada. Todo ello, contribuye a explicar la dificultad que hay para tener respuestas claras y concluyentes en la profilaxis de la ETV, especialmente en los enfermos con patología médica, donde los estudios son menos abundantes y con más elementos de confusión que en las situaciones quirúrgicas.

## Métodos empleados en la prevención de la ETV en pacientes médicos

### Dispositivos mecánicos

Son métodos que permiten aumentar el flujo sanguíneo en las piernas y reducir el estasis venoso. Los más utilizados son la compresión neumática intermitente o las medias de compresión elástica gradual. De modo general hay pocos estudios que evalúen los medios mecánicos en la prevención de la ETV en los pacientes con patología médica. Estos métodos tienen la ventaja de no causar complicaciones hemorrágicas, pero no pueden emplearse en pacientes con lesiones en las piernas, con isquemia cutánea o con neuropatía periférica grave. Además, se ha descrito el riesgo de infecciones cutáneas cruzadas con su empleo (2).

### Ácido acetilsalicílico

A pesar de su reconocida eficacia en la profilaxis de la cardiopatía isquémica o del ictus isquémico, su utilidad en la prevención de la ETV es muy controvertido. Así, en la Séptima Conferencia de la ACCP se desaconseja formalmente su uso como única medida de profilaxis en cualquier grupo de pacientes (1), mientras que otras guías como la escocesa SIGN (2) únicamente avalan su uso en poblaciones de muy bajo riesgo que se van a tratar de forma muy prolongada.

## Heparinas: heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

La heparina no fraccionada es una familia de glicosaminoglicanos de origen natural compuesta de una mezcla de largas cadenas lineales de unidades de sacáridos. Actúa aumentando la velocidad con la que la antitrombina inactiva los factores de coagulación activados, especialmente al X activado (Xa) y a la trombina (IIa). Las HBPM derivan de la heparina no fraccionada por su fragmentación, y son una familia relativamente heterogénea con variables acciones debido a su distinto tamaño molecular que oscila de 1,5 a 9 Kda. Actúan de manera análoga a la heparina no fraccionada, pero cuanto menor es su tamaño menor es su acción anti-IIa. Las heparinas, tanto la no fraccionada como la HBPM, son los fármacos de los que se tienen más evidencias de su efecto en la prevención de la ETV en pacientes médicos. Debido a las ventajas de las HBPM, en la actualidad y en nuestro medio, la heparina no fraccionada ya no se usa para esta indicación, por lo que las recomendaciones que se darán seguidamente estarán referidas a las HBPM.

Actualmente hay comercializadas en España cinco HBPM, cuyas principales características de tamaño y vida media se detallan en la tabla 1. A efectos prácticos, las distintas HBPM son terapéuticamente equivalentes en la profilaxis de la ETV, pero no son intercambiables y deben emplearse en las indicaciones y dosis aprobadas. Algunas características derivadas de su peso molecular, como la razón de actividad anti-Xa y anti-IIa o su mayor facilidad para acumularse en la insuficiencia renal cuanto menor sea su peso molecular, pueden tener trascendencia clínica.

**TABLA 1. Heparinas de bajo peso molecular**

Fármaco	Nombre comercial	Peso molecular medio (KDa)	Actividad anti-Xa / anti-IIa *	Vida media i.v. (minutos)
Bemiparina	HIBOR	3,6	8,0	246-318
Dalteparina	Fragmin	5,0	2,1	119-139
Enoxaparina	Clexane	4,2	2,7	129-180
Nadroparina	Fraxiparina	4,5	3,2	132-162
Tinzaparina	Innohep	4,5	1,9	132-162

\* La razón actividad anti-Xa / anti-IIa de la heparina no fraccionada es 1,0 por definición.

## Otros fármacos: fondaparinux y danaparoide

El fondaparinux es un pentasacárido sintético con actividad únicamente anti-Xa. Se ha introducido con buenos resultados en la profilaxis de la ETV en cirugía ortopédica y se han obtenido los primeros datos en la prevención de la ETV en pacientes médicos (3).

El danaparoide es un heparinoide de bajo peso molecular, que ha mostrado eficacia en la prevención de la ETV en pacientes médicos, pero no está comercializado en España, por lo que no se hará referencia al mismo en las siguientes recomendaciones.

## Valoración del riesgo

Se han descrito numerosos factores de riesgo que incrementan el riesgo de ETV, los cuales pueden ser factores o bien relacionados con el paciente, como la obesidad, la edad, la trombofilia, la gestación, el tabaquismo, el empleo de anticonceptivos orales o una ETV previa, entre otros, o bien relacionados con la propia enfermedad de base, como, por ejemplo, el cáncer, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el infarto de miocardio, la parálisis de los miembros inferiores o el síndrome nefrótico.

En teoría, la mejor forma de determinar el riesgo de la ETV y, por tanto, de definir las indicaciones de la profilaxis, se derivaría de una estimación ajustada del riesgo individualizado. De este modo, la prescripción individualizada permitiría optimizar los beneficios de la profilaxis reduciendo el riesgo de las potenciales complicaciones. Sin embargo, aunque se han propuesto distintos modelos para esta estimación del riesgo individual, incluyendo consensos internacionales (4, 5) en la mayoría de las ocasiones, solamente son listados de circunstancias de riesgo sin establecer ponderaciones entre ellas. Para tratar de paliarlo se han desarrollado escalas de riesgo, de las que en nuestro medio hay que destacar la realizada por los autores de la guía PRETEMED (PROfilaxis de la Enfermedad TromboEmbólica en patología MEDica) (6) empleando un sistema de puntuación que ha tratado de ser lo más informativo y simplificado posible (tabla 2), estableciendo un umbral para profi-

laxis farmacológica en 4 puntos, lo que aproximadamente corresponde a un riesgo de ETV de alrededor del 20%. Sin embargo, aún no disponemos de ningún método de escala de riesgo de ETV en pacientes médicos universalmente aceptado y validado y las escalas disponibles son complejas y de difícil manejo en una situación clínica real. De hecho, se han desarrollado algoritmos de evaluación del riesgo directamente para su uso informatizado (7). Sin embargo, incluso en este caso, su empleo resulta complejo, y algunos autores (1) han avanzado que esta complejidad que dificulta individualizar la profilaxis pueda llevar a un menor porcentaje de cumplimiento de la terapéutica.

Por todo ello, a pesar de los esfuerzos que se están llevando a cabo en la individualización del riesgo, aún tenemos, en la mayoría de los casos, que definir grupos globales mayores de riesgo y colocar a cada paciente individual en el más apropiado de ellos para poder elegir la estrategia más adecuada.

Sin embargo, hay que recordar siempre que la decisión última de la indicación de profilaxis, aún dentro de un grupo de riesgo, debe establecerse de forma individual, valorando también los factores de riesgo de complicaciones.

## Encamamiento por causas médicas

El riesgo de TVP determinado a partir de necropsias de pacientes sin profilaxis hospitalizados encamados muestra un aumento de TVP relacionado con la duración del mismo, especialmente en los mayores de 50 años, y que es independiente de la enfermedad de ingreso. El riesgo de TVP llega al 80% a las dos semanas de ingreso.

En el estudio MEDENOX (8) en 1.102 pacientes hospitalizados por proceso médico agudo, el efecto profiláctico de la HBPM (enoxaparina 40 mg/día) durante 14 días mostró una reducción del riesgo absoluto de ETV del 9,4% a expensas de un 11% de hemorragias leves y un 2% de hemorragias graves (8), necesitándose, por tanto, 10 tratamientos para evitar un evento de ETV. No se hallaron diferencias en cuanto a la incidencia de TEP o muerte por TEP, pero la potencia estadística del estudio era insuficiente, y no hubo

**TABLA 2. Valoración del riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes médicos con la escala PRETEMED 2003**

	Puntuación			
	1	2	3	4
<b>Patología médica</b>	— Embarazo y puerperio. — Paresia grave de las piernas. — Viaje en avión de más de 6 horas.	— Neoplasia. — Insuficiencia cardíaca. — Insuficiencia renal / síndrome nefrótico. — Infección aguda grave. — Trombofilia.	— EPOC descompensado. — AVC agudo con plejía de las piernas.	— IAM.
<b>Fármacos y tratamientos</b>	— Tamoxifeno. — Raloxifeno. — Terapia hormonal sustitutiva. — Anticonceptivos orales.	— Quimioterapia.		
<b>Procesos locales</b>	— Catéter venoso central.	— Tromboembolismo previo. — Férula/vendaje de piernas.		
<b>Factores personales y hábitos</b>	— Edad mayor a 60 años. — Obesidad con IMC mayor a 28. — Tabaquismo de más de 35 cig/día. — Institucionalización. — Encamamiento de más de 4 días.			

Se suma el total de puntuación de los procesos médicos (fila 1) y el total de la puntuación de otras circunstancias (filas 2 a 4). Es necesario que haya al menos un punto en la primera fila.

En caso de obtenerse más de 4 puntos, se considera de alto riesgo y se indica HBPM profiláctica.

En caso de obtenerse 3 o menos puntos, se pueden plantear medios físicos.

En caso de obtenerse 4 puntos y ser todos a expensas de patología médica, se considera de alto riesgo y se indica HBPM profiláctica.

En caso de obtenerse 4 puntos y ser a expensas de patología médica y de otras condiciones, se indica HBPM profiláctica a dosis de bajo riesgo o medios físicos.

diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los grupos de tratamiento o placebo. Por su parte, el estudio PREVENT evaluó en 2.991 pacientes hospitalizados por proceso médico agudo, el efecto de la HBPM (dalteparina 5.000 UI/día), mostrando una reducción relativa del riesgo del 45% respecto al placebo, con una prevalencia de sangrado grave del 0,5%, sin que hubiera diferencia en la mortalidad. Otros estudios con menos casos han encontrado resultados similares.

El empleo de fondaparinux a dosis de 2,5 mg sc/día como profilaxis de la ETV en pacientes de más de 60 años encamados con patología médica aguda ha mostrado una reducción absoluta del riesgo de TVP del 4,9% frente a placebo, con reducción también del número de episodios de TEP y sin incrementar los sangrados mayores (3).

Respecto a la duración más adecuada de la profilaxis de la ETV en los pacientes médicos, no existen hasta el momento evidencias. Sin embargo, actualmente está en marcha el estudio EXCLAIM que pretende conocer cuál es esta duración de la profilaxis con el empleo de HBPM.

### Recomendaciones (los niveles corresponden a los asignados por la Séptima Conferencia de la ACCP)

En los pacientes encamados por enfermedad médica aguda que tengan algún factor de riesgo adicional de ETV (véase tabla 3) está indicada la profilaxis con HBPM (nivel 1A). Deben valorarse las

**TABLA 3. Factores de riesgo de tromboembolismos en los pacientes encamados por patología médica**

- Insuficiencia cardíaca congestiva (grados III-IV de NYHA).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Cáncer activo.
- Trombosis venosa profunda previa.
- Sepsis.
- Enfermedad neurológica aguda.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

**TABLA 4. Contraindicaciones para la profilaxis con heparina en pacientes con enfermedad médica aguda**

- Sangrado activo, incontrolable o reciente.
- Hipersensibilidad a la heparina.
- Trombocitopenia inducida por heparina.
- Coagulopatía.
- Punción raquídea dentro de las 12 horas anteriores o posteriores.
- Hipertensión incontrolable.
- Ciertos tipos de cirugía mayor, ocular o del sistema nervoso central reciente.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepatocelelular grave.

potenciales causas de contraindicación de la profilaxis (véase tabla 4).

Un panel de expertos ha considerado el encamamiento como un factor adicional de incremento bajo del riesgo de ETV para sumarse a los restantes factores de riesgo (6).

### Infarto agudo de miocardio (IAM)

La incidencia de TVP en los pacientes con IAM se estima en un 24% durante su ingreso hospitalario (1) y su riesgo de TEP se calcula entre el 2,6 y el 9,4% (2). Esta frecuencia de ETV se ve aumentada por la presencia de factores adicionales de riesgo como el encamamiento prolongado, la edad avanzada o la insuficiencia cardíaca (9). En los pacientes con IAM la profilaxis de la ETV no solamente disminuye el riesgo de la misma, sino que reduce el riesgo de trombosis mural y los embolismos periféricos (9). Los datos de la literatura (10) en estudios diseñados para evaluar la prevención de la ETV tras un IAM demostraron que el ácido acetilsalicílico aportaba una reducción del riesgo absoluto del 13%, precisándose 8 tratamientos para evitar un episodio de TVP, mientras que (10) la heparina sin ácido acetilsalicílico aportaba una reducción del riesgo absoluto del 52%, aumentando el riesgo de sangrado grave en un 1,3%. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con IAM deben recibir ácido acetilsalicílico, por lo que resulta más informativo valorar el beneficio de añadir heparina al mismo. Así, en pacientes con IAM

movilizados precozmente que recibieron ácido acetilsalicílico, la HNF causó una reducción absoluta del riesgo de TEP de solamente el 0,1%.

No obstante, frente a estos hechos, la realidad es que con el manejo actual del IAM en las unidades coronarias con el empleo sistemático de combinaciones de trombolíticos, de diversos antiplaquetarios y de HBPM se ha modificado el valor de estas evidencias, no conociéndose con certeza su validez actual.

### Recomendaciones

El tratamiento con HBPM está indicado para reducir el riesgo de ETV en el IAM (nivel 1A). No está indicado en el caso de que el paciente ya reciba tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Como el ingreso por IAM es un factor de riesgo moderado/alto de incremento del riesgo ETV, un panel de expertos (6) ha aconsejado la profilaxis con HBPM en todo paciente hospitalizado con IAM.

### Accidente vascular cerebral agudo

La incidencia absoluta de ETV en las dos primeras semanas tras un AVC agudo no hemorrágico observada en un metaanálisis (11) de diez estudios comparando las HBPM frente a placebo en un total de 2.855 pacientes, fue del 5,6% para TVP y 1,9% para TEP sin profilaxis. Globalmente, en función del método diagnóstico, hasta en un 50% de los pacientes con AVC agudo podría detectarse una ETV (1). En los pacientes con AVC agudo, el TEP es la tercera causa de muerte y ocurre en un 1-2% de los pacientes (1).

En los pacientes con AVC agudo, el tratamiento con HBPM iniciado entre 24 y 72 horas tras el comienzo del cuadro y prolongado durante 7 a 14 días ha permitido una reducción del riesgo absoluto de ETV del 2,7% para TVP y del 1,2% para TEP, precisándose 37 tratamientos para evitar una TVP y 83 para evitar un TEP (11). Por su parte, el riesgo de hemorragia extracraneal grave aumentó con la profilaxis con HBPM en un 1,2% absoluto y, probablemente, aunque no de modo concluyente, se incrementó también el riesgo de hemorragia intracerebral, lo que redujo su beneficio neto. No hubo

diferencias en cuanto a muerte o incapacidad, pero en los pacientes de mayor riesgo, el beneficio neto de la profilaxis con HBPM parece claro.

El uso de medidas físicas durante los 10 primeros días no se ha visto respaldado por una revisión Cochrane (12) a partir de los dos artículos originales descartándose su uso rutinario en el AVC agudo.

### Recomendaciones

En pacientes de alto riesgo de TVP que han presentado un AVC isquémico agudo con déficit motor en extremidades inferiores, con bajo riesgo de hemorragia y en los que se ha excluido la presencia de hemorragia intracraneal o de neoplasia, se recomienda el uso de HBPM tras el AVC agudo (nivel 1A).

Ampliando estas recomendaciones, y debido a que el AVC es un factor de riesgo de ETV moderado/alto durante la fase aguda, un panel de expertos recomienda profilaxis con HBPM durante el período de hospitalización en todos los pacientes con AVC agudo que no tengan contraindicaciones (6).

El uso de medidas físicas no se recomienda como profilaxis de TVP en los pacientes con AVC agudo, salvo que haya contraindicación al tratamiento anticoagulante, como se da en el caso de AVC hemorrágico (nivel 1C+).

### Secuela de AVC: plejía de extremidades inferiores

En estudios observacionales, con cohortes seguidas por más de 6 meses y con flebografías sistemáticas, se ha observado una incidencia del 12% de ETV en los pacientes con déficit motor al menos moderado en un miembro inferior tras un AVC (13). Sin embargo, la incidencia de ETV sintomática resulta ser mucho menor, estimándose en un 1% (14).

Debido a la ausencia de estudios controlados, el efecto de profilaxis a largo plazo de la ETV en pacientes con plejía post-AVC está poco documentado y no suele recibir recomendaciones específicas en las guías.

## Recomendaciones

Un panel de expertos ha considerado ponderar la plejía de extremidades inferiores post-AVC como un factor adicional de incremento bajo del riesgo para sumarse a los restantes factores de riesgo (6). Por ello, recomiendan profilaxis con HBPM en su asociación con algún factor de riesgo mayor (tabla 2) y recomiendan tanto HBPM como medidas físicas cuando se asocia a más de tres factores de riesgo menores (6).

## Cuidados intensivos

Los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos que no reciben profilaxis presentan un riesgo medio de ETV del 13 al 31%, aunque se ha reportado mucho más alto en algunos estudios.

La heparina no fraccionada ha demostrado eficacia en disminuir la ETV en una reducción del riesgo absoluto del 16% (15). Las HBPM también han demostrado eficacia con una reducción absoluta del riesgo del 13% sin incremento del sangrado mayor (16). Se ha descrito la reducción del beneficio de la profilaxis de la ETV con HBPM cuando el paciente recibe fármacos vasopresores (17), lo que se ha atribuido a la reducción de la absorción de la HBPM por déficit de perfusión tisular.

En los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos una preocupación mayor es el riesgo hemorrágico favorecido por su múltiple patología. Por esta razón, se ha recomendado en ellos una valoración individualizada del riesgo de ETV y de hemorragia (18). Desdichadamente no hay ningún método de valoración de este riesgo hemorrágico universalmente aceptado y validado.

## Recomendaciones

La profilaxis con HBPM está indicada durante el ingreso en unidades de cuidados intensivos en la mayoría de los pacientes, tras valorarse su riesgo de ETV (nivel 1A) y de hemorragia.

En los pacientes con riesgo alto de hemorragia, se recomiendan los medios mecánicos, como la compresión neumática intermitente o las medias de compresión elástica gradual, que pueden emplearse para retrasar el inicio de la HBPM (nivel 1C+).

## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La prevalencia de TVP confirmada por técnicas de imagen en pacientes ingresados por descompensación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha evaluado entre el 9 y el 44% en estudios observacionales (19), influyendo en esta gran variabilidad el que no se ha estratificado el riesgo con otras variables como la edad o la gravedad de la enfermedad. Además, no se han estudiado cohortes no hospitalizadas.

La profilaxis con HBPM ha mostrado una reducción significativa del riesgo del 9,4% (8). Sin embargo, en un estudio (20) la eficacia en la prevención de ETV empleando medias de compresión, vendaje elástico, HNF o AAS no fue diferente entre ellas.

## Recomendaciones

La profilaxis con HBPM está indicada durante el ingreso por descompensación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el subgrupo de enfermos con menor riesgo de hemorragia (nivel 1B).

Un panel de expertos considera la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como un factor medio de incremento del riesgo al combinarse con otros factores de riesgo, por lo que recomienda profilaxis con HBPM en todos los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica hospitalizados mientras estén encamados o en los que concorra algún otro factor de riesgo mayor (6) (tabla 2). El mismo panel recomienda en el caso de la asociación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica uno a tres factores menores pueden utilizarse tanto medidas físicas como HBPM (6).

## Infección aguda

La incidencia de TEP en pacientes ingresados por infecciones agudas graves se ha estimado en el 0,26% a las 6 semanas de seguimiento (21).

La heparina no fraccionada a dosis bajas, inferiores a las que han mostrado eficacia en otras situaciones, mostró una mortalidad glo-

bal y una tasa de TEP similar al placebo en la prevención de TEP fatal durante el ingreso hospitalario por infecciones agudas (21). No hay estudios específicos para la prevención de TVP en pacientes con HBPM con infección aguda, pero el análisis de subgrupos permite suponer que resulta eficaz (8).

### Recomendaciones

La profilaxis con HBPM está indicada en los pacientes ingresados por infección aguda durante su período de ingreso (nivel 1B).

Un panel de expertos considera la infección aguda grave hospitalizada como un factor de bajo incremento de riesgo de ETV al combinarse con otros factores de riesgo, por lo que recomiendan la profilaxis con HBPM en el paciente hospitalizado por infección aguda mientras persista el encamamiento (6) y, si no está encamado, recomiendan HBPM en mayores de 60 años con algún otro factor de riesgo asociado, y en los menores de 60 años si coexisten con alguna circunstancia patológica. El mismo panel recomienda que pueden utilizarse tanto medidas físicas como HBPM cuando el único factor de riesgo asociado a la infección es la edad o la obesidad.

### Insuficiencia cardiaca

Se ha demostrado la asociación entre insuficiencia cardiaca y ETV en los pacientes ambulatorios, siendo la incidencia de TVP en ellos del 2,2% (22). El riesgo de TVP en los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca (disfunción sistólica grave) es muy elevado (OR: 38, IC: 9,6-125) (23).

Los estudios de intervención, aunque en su mayoría proceden de análisis de subgrupos o son pequeños, indican que el tratamiento con HBPM reduce significativamente el riesgo de ETV.

### Recomendación

La profilaxis con HBPM está indicada durante el ingreso hospitalario de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III-IV de la NYHA (nivel 1A).

Un panel de expertos considera la hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva como un factor de bajo incremento de riesgo de ETV al combinarse con otros factores de riesgo, por lo que recomiendan la profilaxis con HBPM en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva infección aguda mientras permanezcan encamados (6), si no están en cama, recomiendan HBPM en mayores de 60 años con algún otro factor de riesgo asociado y en los menores de 60 años si coexisten con alguna circunstancia patológica. El mismo panel recomienda que pueden utilizarse tanto medidas físicas como HBPM cuando el único factor de riesgo asociado a la insuficiencia cardiaca es la edad o la obesidad.

### Nefropatía

A pesar de que los resultados iniciales sugerían en varios estudios una fuerte asociación entre el síndrome nefrótico y la ETV con una prevalencia de TVP entre el 9 y el 19% en los pacientes hospitalizados por esta causa (24), posteriormente otros estudios han mostrado una incidencia inferior al 3% (25). Esta variabilidad se ha atribuido a la diferencia en la edad de las series, comorbilidad o distintos tratamientos del síndrome nefrótico. Actualmente, se estima que la incidencia de TVP en el síndrome nefrótico debe estar alrededor del 5%.

Por lo que se refiere a la insuficiencia renal crónica, la incidencia de TVP se ha estimado en el 2,5% en una serie corta (26), por lo que no puede afirmarse con seguridad si existe o no existe asociación entre ambas entidades.

No hay estudios específicos sobre la eficacia de la profilaxis de la ETV con HBPM en las nefropatías crónicas. Únicamente, a partir de la extrapolación de otros procesos médicos con riesgos de magnitud similares se ha sugerido que pudiera haber un efecto preventivo de TVP en mayores de 50 años durante el encamamiento (6).

Un tema que debe ser valorado, en cualquier caso, al considerar la indicación de profilaxis con HBPM en los pacientes con insuficiencia renal crónica es el riesgo de acumulación del fármaco, al estar interferida su eliminación renal. Esta acumulación es tanto mayor cuanto menor sea el peso molecular de la HBPM empleada.

## Recomendaciones

La administración de HBPM durante el ingreso hospitalario de los pacientes con nefropatía puede estar indicada. Al igual que con la insuficiencia cardiaca congestiva, un panel de expertos considera la hospitalización por nefropatía un factor de bajo incremento de riesgo de ETV al combinarse con otros factores de riesgo, por lo que sólo recomiendan la profilaxis con HBPM en los pacientes hospitalizados por esta causa mientras permanezcan en cama (6). Si no están encamados recomiendan HBPM en mayores de 60 años con algún otro factor de riesgo asociado y, en los menores de 60 años, si coexiste alguna circunstancia patológica. El mismo panel recomienda que pueden utilizarse tanto medidas físicas como HBPM cuando el único factor de riesgo asociado a la nefropatía es la edad o la obesidad.

## Neoplasias

Los pacientes con neoplasias tienen un alto un riesgo de ETV, pudiendo significar de un 4 a un 20% del total de las TVP en un hospital (27, 28). Asimismo, en un estudio necrópsico, el incremento absoluto del riesgo de ETV por la presencia de una neoplasia se evaluó en un 7,4% (29). El riesgo de TVP de los pacientes hospitalizados con neoplasias se ha estimado entre 2,5 y 4 veces superior que el de los pacientes hospitalizados por otras causas. Además, la recurrencia de las TVP en pacientes neoplásicos es entre 4 y 2 veces mayor que en los no neoplásicos, en función de si reciben o no quimioterapia. Aunque pueden aparecer TVP prácticamente con todas las neoplasias, las de estómago, ginecológicas, páncreas, cerebro, pulmón, mama, colon, próstata o riñón son las que presentan un mayor riesgo de TVP (29, 30), siendo más frecuente la ETV en los pacientes con enfermedad más avanzada. La asociación de quimioterapia es un importante factor adicional de riesgo de ETV, lo mismo que otros fármacos como el tamoxifeno/raloxifeno, la talidomida o los tratamientos hormonales. Sin embargo, todavía no se puede estimar el riesgo individualizado de ETV en los pacientes con cáncer ni por la histología ni considerando la extensión o el tipo de tratamiento.

La profilaxis primaria de la ETV en los pacientes con neoplasias se ha realizado con warfarina, con un INR objetivo de 1,5 (rango de 1,3 a 1,9) en pacientes con cáncer de mama avanzado, lográndose una reducción del riesgo absoluto del 3,8% (31). En el estudio FAMOUS, la HBPM en pacientes con cáncer avanzado no disminuyó el riesgo de TVP sintomática. La HBPM, en cambio, ha mostrado eficacia en la prevención primaria de la ETV en los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento quirúrgico o en la profilaxis secundaria. Hoy por hoy no hay suficientes evidencias de un efecto beneficioso de la profilaxis primaria sistemática de la ETV en los pacientes con neoplasias. En el caso de estar indicada, el fármaco de elección serían las HBPM, por las razones que se recogen en la tabla 5. Sin embargo, habrá que tener presente la función renal, que frecuentemente se ve alterada en estos pacientes, para evitar la acumulación del fármaco.

Un tema controvertido es la necesidad de profilaxis de ETV en los pacientes neoplásicos a los que se les colocan catéteres venosos centrales. En estos enfermos un catéter venoso central es un factor adicional de riesgo independiente de TVP (32) y su incidencia de ETV se ha estimado del 4,4 al 6,8% a los 6 meses de seguimiento en pacientes en estadio avanzado de cáncer de mama (31). Para la prevención de la ETV en esta situación se intentó la profilaxis con dosis fija (1 mg) de warfarina y, aunque el primer estudio (33) mostró utilidad, dos estudios posteriores han rechazado que sea eficaz y han mostrado el riesgo hemorrágico de dicha pauta asociado a INR elevado (1, 34). Esta falta de eficacia y aumento de riesgo hemorrágico no resulta sorprendente en un fármaco como los cumarínicos con una muy amplia variabilidad individual de dosis,

**TABLA 5. Ventajas de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis del tromboembolismo en los pacientes con cáncer**

- Menor riesgo de sangrado.
- Menos recidivas de tromboembolismos.
- No necesidad de monitorización.
- Excelente biodisponibilidad.
- Respuesta terapéutica uniforme y predecible.
- Posible efecto antineoplásico.

lo que hace que la minidosis fija pueda causar una descoagulación importante en algunos enfermos y prácticamente ningún efecto en otros. La HBPM también se ha ensayado en la profilaxis de los pacientes con cáncer y catéter venoso central y, aunque inicialmente se encontró un efecto beneficioso (35), estos resultados no se han confirmado posteriormente (1).

### Recomendación

No está justificada la profilaxis primaria de ETV en pacientes neoplásicos, pero los pacientes con cáncer encamados por causas médicas o quirúrgicas deben seguir la profilaxis indicada para dicha situación (nivel 1A), siendo la neoplasia un factor adicional de riesgo.

No se recomienda el empleo rutinario de profilaxis de la ETV en los pacientes con cáncer y catéter venoso central (2B), siendo especialmente desaconsejable el empleo de dosis fijas de cumarínicos (nivel 1B).

Un panel de expertos (6) considera la neoplasia como un factor de incremento bajo del riesgo y la neoplasia con quimioterapia como un factor de incremento alto al combinarse con otros factores de riesgo. Por ello, recomiendan profilaxis con HBPM en los pacientes neoplásicos con quimioterapia y algún otro factor de riesgo. En los pacientes sin quimioterapia recomiendan HBPM si existe encamamiento o una combinación de factores de riesgo. En los demás casos, si no se realiza profilaxis con HBPM, recomiendan medidas físicas.

### Trombosis del viajero

Ha habido recientemente una cierta controversia que ha sobrepasado el ámbito médico para reflejarse en los medios de comunicación, con respecto a la ETV del viajero. Los viajes en avión se han asociado al desarrollo de ETV, estando el riesgo en relación con la duración del vuelo. En los vuelos de más de 6 horas, hay un aumento absoluto del riesgo, considerándose el riesgo de sufrir un TEP grave cercano a 5 casos por millón de viajeros (36), mientras que es de un caso por 100 millones de pasajeros en los via-

jes de menos de 6 horas. La búsqueda activa permite hallar la presencia de TVP asintomática hasta en un 10% de los sujetos mayores de 50 años procedentes de vuelos de más de 8 horas (37). La presencia de otros factores de riesgo de ETV en asociación aumenta el riesgo de presentar TVP o TEP en los viajes de avión prolongados. Se han apuntado varios factores de riesgo adicionales, entre los que destacan los antecedentes de ETV previa, la utilización de anticonceptivos orales, la cirugía reciente, o la presencia de neoplasias, de insuficiencia cardiaca o de varices importantes. La inmovilidad, la deshidratación o la disminución de la presión en la cabina parecen estar detrás del incremento de la ETV durante los viajes de avión.

Las medias de compresión elástica gradual han mostrado en varios estudios realizados en sujetos con riesgo elevado durante vuelos de más de 8 horas de duración eficacia en la profilaxis de la TVP (1). Con las medias de compresión el riesgo disminuye hasta alcanzar un 0,2% (1).

La HBPM (dosis única de enoxaparina) frente a ácido acetilsalicílico y placebo en sujetos de alto riesgo de ETV que hacían un viaje de avión de más de 10 horas de duración (38) confirmó la reducción de TVP desde el 4,8% en el grupo placebo al 3,6% en aspirina y al 0% en HBPM. Otro estudio (39) ha confirmado la eficacia de la HBPM en dosis única justo antes del vuelo.

Actualmente hay un proyecto en marcha liderado por la OMS para evaluar los riesgos de la ETV en los vuelos de avión (accesible a través de la página web de la organización: [www.who.int](http://www.who.int)).

### Recomendaciones

En los viajes en avión no se precisa profilaxis de ETV en los sujetos sin factores adicionales de riesgo, dada la baja incidencia de la entidad.

Únicamente se recomiendan medidas generales como llevar ropa holgada y cómoda, especialmente en las piernas, evitar la deshidratación, levantarse del asiento cada 2-3 horas y realizar ejercicios de contracción en los gemelos (nivel 1C). Si se asocian factores de riesgo individuales de TVP a un viaje prolongado, están

indicadas las medidas profilácticas físicas, o, si hay alto riesgo, una dosis única de HBPM (nivel 2B).

El ácido acetilsalicílico no está indicado para esta profilaxis (nivel 1B).

Un panel de expertos (6) considera los viajes en avión de más de 6 horas como un factor de incremento bajo del riesgo en asociación con otros factores de riesgo, por lo que recomienda profilaxis con HBPM (en una sola dosis profiláctica) cuando el viaje se asocia a un factor de riesgo mayor de ETV, y en el resto de situaciones recomienda medidas físicas.

## Traumatismo mayor sin cirugía

Fundamentalmente por causa de la inmovilización, el traumatismo mayor con afección de los miembros inferiores no tratado con cirugía supone un incremento del riesgo de TVP de 4,8 veces (40). Los traumatismos con lesiones medulares son la causa individual de mayor riesgo de ETV llegando a exceder una incidencia del 60% (1).

La profilaxis con HBPM en la inmovilización tras traumatismo en extremidades inferiores ha obtenido una reducción del riesgo absoluto de TVP del 10 al 12%, lo que supone la necesidad de administrar de 9 a 10 tratamientos para prevenir un evento, sin que hubiera incremento de complicaciones (41).

Aunque hace ya tiempo que se recomienda la profilaxis de la ETV en los pacientes inmovilizados con traumatismos mayores, hay pocos estudios aleatorizados que lo avalen. La compresión neumática intermitente se ha indicado por su seguridad al no incrementar el riesgo de sangrado y ha mostrado una reducción absoluta del riesgo que ha llegado a ser del 14,5%, aunque otros estudios no han confirmado este dato. Además, la compresión neumática intermitente es, en ocasiones, logísticamente difícil de disponer y, a menudo, las lesiones en las extremidades impiden su empleo. Aunque no se recomienda sistemáticamente, la compresión neumática intermitente puede ser útil en los pacientes con riesgo hemorrágico en los que pueda aplicarse.

En el caso de los traumatismos con lesiones medulares, los estudios sobre el efecto de la profilaxis de la ETV son escasos y, en gene-

ral, con pocos pacientes. En su conjunto han demostrado una reducción del riesgo con HBPM o con la combinación de heparina no fraccionada o HBPM y compresión neumática intermitente. La presencia de hematomas periespinales pueden limitar el inicio de la anticoagulación profiláctica.

## Recomendaciones

En los traumatismos mayores que causen inmovilización de las extremidades inferiores está indicada la profilaxis con HBPM durante el período que dura la inmovilización (nivel 1A).

En los traumatismos con lesiones medulares está indicada la profilaxis con HBPM en todos los pacientes (nivel 1A), la cual debe realizarse con HBPM (nivel 1B) y se le puede asociar compresión neumática intermitente (nivel 2C).

La compresión neumática intermitente aislada puede ser útil en los pacientes con riesgo hemorrágico para retrasar el inicio de la HBPM (nivel 1B).

Se aconseja realizar estudios ecográficos seriados en los pacientes que no puedan recibir profilaxis adecuada para poder identificar y tratar precozmente la ETV (nivel 1C).

Un panel de expertos (6) considera la inmovilización tras un trauma de miembro inferior como un factor mayor de incremento riesgo de ETV al combinarse con otros factores de riesgo.

## Quemaduras

Los pacientes con quemaduras graves presentan un riesgo de TVP sintomática estimado entre el 2,5 y el 7%, pero que, evaluado prospectivamente con métodos de alta sensibilidad puede llegar a alcanzar entre el 6 y el 27%. La inmovilización y la activación de la hemostasia parecen ser los determinantes mayores de este incremento del riesgo de ETV, aunque se han identificado factores de riesgo adicionales como la edad avanzada, la obesidad, las infecciones de las heridas, los traumatismos acompañantes o la implantación de catéteres venosos centrales.

No hay estudios específicos de la eficacia de la profilaxis de la ETV en estos pacientes, por lo que las guías extrapolan las recomendaciones de otras situaciones.

### Recomendaciones

En los pacientes con quemaduras graves y con algún factor de riesgo adicional está indicada la profilaxis con HBPM que debe iniciarse lo más precozmente posible (nivel 1C+).

### Otras entidades médicas

Tanto en el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal como en el de la hepatopatía, no hay estudios suficientes para evaluar la posible asociación entre estas entidades y la ETV. Sin embargo, tanto la enfermedad inflamatoria intestinal hemorrágica, como la hepatopatía crónica grave deben considerarse al plantear una profilaxis farmacológica de la ETV por la posibilidad de incrementar el riesgo hemorrágico.

Por lo que se refiere a las varices en extremidades inferiores, hay pocos estudios que analicen los antecedentes de venas varicosas como factor de riesgo de la ETV. A partir de datos procedentes de estudios realizados con otros objetivos se puede estimar la prevalencia de TVP en mujeres con varices en un 1,85% (42). En el caso de las varices post-TVP tampoco se dispone de datos suficientes, pero la incidencia acumulada de una nueva TVP durante el primer año tras dejar la anticoagulación en los pacientes varicosos fue del 5% y al segundo año del 7% (43), sin que estas cifras fuesen diferentes a las vistas en los no varicosos. No hay evidencias específicas sobre el efecto de la prevención de la ETV relacionada con las varices post-TVP. Sin embargo, la profilaxis con medidas físicas, tipo medias elásticas compresivas (44), debido a que no se asocia a efectos adversos excepto en sujetos con arteriopatía oclusiva periférica, parece tener un balance riesgo/beneficio favorable.

### Recomendaciones

La baja incidencia de ETV en los pacientes con varices post-TVP no justifica la profilaxis sistemática (nivel C), salvo que se asocien otras situaciones de riesgo.

## Estrategias de implementación

A pesar de todo lo referido, de los beneficios de la profilaxis de la ETV en los pacientes médicos y de la elevada proporción de los mismos en los que estaría indicada, menos de un 20% de los pacientes con indicación de profilaxis de ETV por enfermedades médicas, en realidad la reciben (45). Por esta razón se han intentado desarrollar estrategias que mejoren el cumplimiento de la indicación. En esquema, estas estrategias de implantación pretenden incidir en distintos puntos de la implementación que van de la redacción de las guías, a su validación, su diseminación, el favorecimiento de su aplicación y su monitorización y evaluación del impacto (46). Es muy recomendable para obtener resultados actuar repetidamente con intervenciones de recuerdo en múltiples puntos, como es el caso de formularios de evaluación del riesgo, sistemas de recuerdo automáticos, incentivos y sistemas de alerta electrónica, y no confiar solamente en la diseminación pasiva de las mismas. Con todo ello, puede esperarse una mejor implantación de las guías de profilaxis de ETV y lograr que disminuyan las complicaciones y mortalidad asociadas a esta entidad en los pacientes con patología médica.

## Bibliografía

1. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 388s-400s.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guidelines. Edinburgh: Royal College of Physicians; 2002 ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)).
3. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowsky W, Turpie AG, Egberts JF, Lensing AW; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006; 332: 325-9.
4. Nicolaides AN. The Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, and the International Union of Angiology. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20: 1-37.

5. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients *Br Med J* 1992; 305: 567-74.
6. Alonso Ortiz del Río C, Calderón E, González Becerra C, González de la Puente MA, Marín León I, Medrano FJ, et al. Guía PRETEMED (Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica en patología Médica). Córdoba: SADEMI; 2003.
7. Samama MM, Dahl O, Mismetti P, Quinlan DJ, Rosencher N, Cornelis M, et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical patients. *Haematologica* 2006; 91: 64-70.
8. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
9. Menon V, Harrington RA, Hochman JS, Cannon CP, Goodman SD, Wilcox RG, Schünemann HJ, Ohman M. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 549S-575S.
10. Collins R. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *Br Med J* 1996; 313: 652-9.
11. Bath PM. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Stroke* 2000; 31: 1770-8.
12. Mazzone C, Chiodo Grandi F, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *The Cochrane library* 2002.
13. Cope C, Reyes TM, Skversky NJ. Phlebographic analysis of the incidence of thrombosis in hemiplegia. *Radiology* 1973; 109: 581-4.
14. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000; 31: 1223-9.
15. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10: 448-50.
16. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-14.

17. Dorffler-Melly J, De Jonge E, De Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002; 359: 849-50.
18. Geerts WH, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003; 124 (suppl): 357S-363S.
19. Winter JH, Buckler PW, Bautista AP, Smith FW, Sharp PF, Bennett B, et al. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1983; 38: 605-8.
20. Ibarra Pérez C, Lau Cortés E. Prevalence and Prevention of Deep Venous Thrombosis of the Lower Extremities in High-Risk Pulmonary Patients. *Angiology* 1998; 39: 505-13.
21. Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet* 1996; 347: 1357-61.
22. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-20.
23. Howell MD. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 810-6.
24. Llach F, Arieff AI, Massry SG. Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome. A prospective study of 36 adult patients. *Ann Intern Med* 1975; 83: 8-14.
25. Ruggeri M, Milan M, La Greca G, Castaman G, Rodeghiero F. Adult patients with the nephrotic syndrome: really at high risk for deep venous thromboembolism? Report of a series and review of the literature. *Haematologica* 1993; 78 (Suppl 2): 47-51.
26. Casserly LF, Reddy SM, Dember LM. Venous thromboembolism in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 405-11.
27. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest* 1995; 107 (Suppl 1): 3S-9S.
28. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-8 *J Vasc Surg* 1992; 16: 414-8.
29. Saeger W, Genzkow M. Venous thromboses and pulmonary embolisms in post-mortem series: probable causes by correlations of clinical data and basic diseases. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 394-9.

30. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87: 575-9.
31. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886-9.
32. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
33. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-8.
34. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med* 2002; 32: 84-8.
35. Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices—prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75: 251-3.
36. Lapostolle F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779-83.
37. Scurr JH. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485-9.
38. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Incandela L, Geroulakos G, et al. 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.
39. Belcaro GV, Cesarone MR, Nicolaidis A, et al. Prevention of flight venous thrombosis in high risk subjects with stockings or one-dose enoxaparin [abstract]. *Circulation* 2002; 106 (suppl): II-721.
40. Geerts W, Code KI, Jay RM. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-6.
41. Lassen R, Borris L, Nakov R. Use of the Low-Molecular-Weight heparin reviparin to prevent deepvein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med* 2002; 347: 726-30.
42. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
43. Heit JA. Predictors of Recurrence After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.

44. Amaragiri SV, Less TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2002.
45. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG, Glezer S, Thabane L, Sebaldt RJ; for the CURVE study investigators. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res*. 2006; epub ahead of print.
46. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 408-16.

## **PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD**

### **TROMBOEMBÓLICA EN OBSTETRICIA**

DR. PERE DOMÈNECH SANTASUSANA

*Hematólogo del Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona*

#### **Introducción**

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en la gestante reúne una serie de particularidades que merecen especial atención. El embarazo es en sí mismo un factor de riesgo tromboembólico venoso adquirido. De hecho el embolismo pulmonar (EP) es la mayor causa de mortalidad en la gestante en los países desarrollados. Además, los fármacos antitrombóticos a utilizar pueden tener implicaciones específicas, como son la teratogenia de los antivitaminas-k, el riesgo de fractura vertebral ligado al tratamiento prolongado con heparina o el riesgo hemorrágico durante el parto.

#### **Epidemiología**

La prevalencia de ETV en la embarazada es de alrededor de 0,5-1% gestaciones (1). Ello representa de tres a cuatro veces la de la ETV en mujeres no embarazadas de la misma edad. En contra de la creencia generalizada de que la ETV es un problema que afecta fundamentalmente el puerperio, más de la mitad de los episodios acontecen durante la gestación (2), estando repartidos en una frecuencia similar durante los tres trimestres (3). Aunque la presencia de edema de extremidad inferior, con o sin dolor en la pantorrilla, es más frecuente en el tercer trimestre, con frecuencia en estas mujeres la causa de estos síntomas no es una trombosis venosa profunda (TVP). El 85% de las TVP se dan en la embarazada sobre la extremidad inferior izquierda, siendo más frecuentes las presentaciones iliofemorales que las distales (72% vs. 9%). De los accidentes TEV sufridos en el postparto el 40% ocurre tras el alta hospitalaria.

El embolismo pulmonar es la mayor causa de mortalidad de la gestante en los países occidentales. El 66% de los EP ocurren duran-

te el puerperio (4). En el período antenatal la mayor parte de EP acontecen durante el tercer trimestre.

## Factores de riesgo

Tres cuartas partes de los accidentes TEV se dan en pacientes que presentan algunos de los factores de riesgo citados en la tabla 1.

La incidencia de TEV es 2 veces superior en embarazadas mayores de 35 años respecto de las menores. Las cesáreas presentan un riesgo de TEV 2 ó 3 veces superior al del parto vaginal. La cesárea de urgencia es la que va asociada a un mayor riesgo TEV.

El riesgo de recurrencia TEV durante la gestación en pacientes que han sufrido TEV previos al embarazo se sitúa entre el 15 y el 2,4% (5).

Respecto de los defectos trombofílicos, el asociado a mayores fenómenos trombóticos es déficit de antitrombina. El 50% de las gestantes con deficiencia de antitrombina que no siguen una profilaxis anticoagulante desarrollan ETV.

El riesgo de ETV durante la gestación en deficientes de proteínas C y S es de 3-10% y 0-6%, respectivamente. El riesgo en estas

**TABLA 1. Factores de riesgo de ETV en el embarazo (2)**

- Edad > 35 años.
- Parto por cesárea.
- Peso > 80 kg.
- Historia familiar de trombosis.
- ETV previa.
- Trombofilia.
- Encamamiento por problemas obstétricos.
- Otros:
  - Pre-eclampsia.
  - Multiparidad ( $\geq 4$ ).
  - Infección.
  - Enfermedad mayor.
  - Varicosidades.

pacientes aumenta durante el postparto, situándose en el 7%-19% y en el 7-22%.

Hasta el 78% de embarazadas con ETV presentan resistencia a la proteína C adquirida (RPCA; técnica inicialmente descrita sin diluir la muestra con plasma carente en FV), aunque sólo se detecta la mutación FV Leiden en el 46% de los casos. El riesgo relativo de padecer ETV en las heterocigotas para las mutaciones FV Leiden y FII20210A es de 6,9 (IC 95% 3,3-15,2) y 9,5 (2,1-66,7), respectivamente (6). En las dobles heterocigotas el riesgo se dispara a 107.

En mujeres no seleccionadas no parece justificable a nivel de coste-beneficio el realizar *screening* de la trombofilia (7). La prevalencia de defectos trombofílicos hereditarios en Europa es de un 0,25-0,55% para la antitrombina, de un 0,2-0,33% el déficit de proteína C, situándose entre un 2 y un 7% los de FV Leiden y FII20210A heterocigotos. Por otro lado, el TEV sólo afecta 1 de cada 1.000 embarazos, en el 50% de los cuales se detecta alguno de éstos. De lo referido previamente se desprende que el coste que significaría poder evitar un solo TEV sería extraordinariamente elevado.

El síndrome antifosfolípido no únicamente confiere riesgo de padecer ETV o trombosis y/o embolismos arteriales, sino que se ha relacionado con múltiples eventos obstétricos, como abortos de repetición (descritos principalmente a partir de la 10.<sup>a</sup> semana de gestación, aunque también es responsable del 10-20% de los abortos del 1.<sup>er</sup> trimestre), síndrome HELLP, insuficiencia uteroplacentaria, pre-eclampsia u oligohidramnios (8).

Cada vez hay mayor evidencia del papel que también posee la trombofilia hereditaria en las complicaciones obstétricas previamente referidas. Hasta un 65% de las anomalías vasculares gestacionales acontecen en el contexto de trombofilias hereditarias (9).

## Fármacos

### Fármacos antivitaminas-k

Warfarina y acenocumarol atraviesan la barrera hematoplacentaria. Los problemas de los cumarínicos en el feto derivan de su tera-

togenicidad y de la anticoagulación del feto. La embriopatía constituida por hipoplasia nasal y displasia punteada epifisaria afecta un 4-5% de los fetos expuestos entre la 6.<sup>a</sup> y la 9.<sup>a</sup> semanas de gestación (10).

Anomalías de sistema nervioso central, que pueden acontecer por exposición en cualquier fase del embarazo, parecen relacionadas fundamentalmente con sangrados espontáneos intracerebrales. Los niveles de anticoagulación plena maternos asociados a la disminución en la síntesis de factores vitamin-k dependientes del feto por inmadurez hepática pueden traducirse fácilmente en un potencial de sangrado excesivo en este último. El momento de mayor peligro, sin embargo, es el del parto, en el que se suma al nivel de anticoagulación del neonato el trauma mismo del parto.

Los fármacos antivitamin-k no inducen un efecto anticoagulante sobre lactantes de madres tratadas.

### Heparinas

Ni heparina no fracionada (HNF) ni heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (11) atraviesan la barrera hemato-placentaria. Ello se traduce en que no inducen teratogenia ni hemorragia fetal, aunque sí pueden asociarse a sangrado a nivel de la unión uteroplacentaria.

La incidencia de hemorragias mayores ligadas a la cobertura terapéutica con HNF en la gestante es del 2% (12), cifra que no difiere a la de la población no gestante. En relación con su administración en el anteparto, se han detectado prolongaciones del TTPA hasta 28 h tras la última administración subcutánea, lo que puede complicar la misma evolución del parto.

En cuanto a las HBPM, actualmente disponemos de suficiente información para asumir que el uso de las mismas durante el embarazo es seguro y no comporta un incremento en complicaciones fetales, como partos prematuros o muertes fetales por encima de los esperables por la misma patología de base.

A nivel farmacocinético, a lo largo del embarazo parece mantenerse una relación lineal entre actividad anti-Xa y la dosis de HBPM administrada (11), y no parecen producirse cambios en la vida media ni

en el tiempo necesario para llegar a la concentración máxima ( $t_{\text{máx}}$ ). Todo ello a pesar de la expansión plasmática, la ganancia de peso y el incremento en la tasa de filtración glomerular que acontecen a lo largo del embarazo.

Al margen de las complicaciones hemorrágicas los principales problemas relacionados con la administración mantenida de HNF y HBPM son la trombopenia por heparina (HIT), la osteoporosis, y la alergia u otras lesiones en las zonas de punción. En todas ellas las HBPM parecen favorables frente a la HNF. El porcentaje en la reducción de masa ósea en gestantes bajo tratamiento con HBPM no difiere del de la población control y es menor al de la HNF. HIT y alergia cutánea son extremadamente raros en la gestante tratada con HBPM (13).

A las ventajas referidas de las HBPM sobre la HNF hay que añadir la mayoritariamente considerada no necesidad de monitorización y la prolongada vida media que permite una dosis diaria.

Ni HBPM ni HNF son secretadas a la leche materna, con lo que pueden ser administradas con seguridad en las madres que den el pecho.

### Estudios relevantes

Sansón y col. (13) realizaron en 1999 una revisión de casos reportados en la literatura en los que se manejaron HBPM y a los que sumaron comunicaciones personales, comunicaciones aportadas por la industria farmacéutica y datos de cohortes no publicadas suministradas por expertos a través de un grupo de trabajo de la ISTH.

En total se reunieron datos de 486 pacientes que fueron distribuidos en dos grupos según la existencia o no de problemas comórbidos, ante los cuales se asume una tasa mayor de resultados fetales adversos.

En total se reunieron datos de 290 pacientes que presentaban síndrome antifosfolípido u otras enfermedades autoinmunes (n = 163), pérdidas fetales previas (n = 93), pre-eclampsia u otros problemas

asociados a embarazos complicados. Las 196 pacientes restantes, catalogadas de «sin problemas comórbidos», precisaron tratamiento antitrombótico por ETV previa ( $n = 149$ ) o durante el embarazo ( $n = 19$ ), por trombofilia conocida ( $n = 14$ ) o como profilaxis tromboembólica de enfermedad valvular cardiaca.

Se contabilizaron las gestaciones de resultado adverso, entre las que se consideraron abortos tempranos o tardíos y muertes neonatales, malformaciones congénitas, prematuridad traducida en defectos mantenidos del neonato. También fueron considerados en este grupo cualquier cuadro clínico del neonato considerado como pobre.

Se recogieron las complicaciones TEV durante la cobertura con HBPM y datos sobre trombocitopenia, osteoporosis y hemorragias.

El 45% de las gestantes recibieron HBPM desde el primer trimestre, el 37% desde el segundo y el 10% únicamente durante el tercero. De 39 pacientes, este dato no se pudo obtener. El 53% de las embarazadas recibieron dosis de profilaxis primaria de ETV ( $< 75$  UI anti-Xa/kg), un 5% dosis terapéuticas de ETV ( $> 150$  UI anti-Xa/kg) y un 42% dosis intermedias. Entre las gestantes tratadas por antecedentes de ETV y por trombofilia no se utilizaron dosis altas.

Los fármacos utilizados mayoritariamente fueron nadroparina ( $n = 208$ ), enoxaparina ( $n = 157$ ) y dalteparina ( $n = 59$ ).

Aunque en el grupo con problemas de comorbilidad se detectó un 13,4% de resultados fetales adversos, en el de sin problemas comórbidos sólo se localizó un 3,1%, cifra que no difiere de las de la población general.

En total sólo hubo un 0,6% (IC 95%, 0,1-1,8%) de complicaciones tromboembólicas. De las 3 pacientes que las sufrieron, todas ellas con antecedentes TEV previos, 2 presentaban trombofilia hereditaria y una anticuerpos antifosfolípido. Una recibía dosis profiláctica y las otras 2 dosis intermedias.

Sólo se detectó una fractura vertebral tras exposición de HBPM a dosis altas durante 36 semanas de gestación. Acontecieron 3 reacciones alérgicas cutáneas que condicionaron la suspensión del tratamiento y no se detectó ninguna trombocitopenia. No se detec-

taron hemorragias mayores, y únicamente un 2,7% de las gestantes presentó sangrados menores.

Lepercq y col (14) en 2001 publicaron una revisión retrospectiva de 624 embarazos en 604 mujeres tratadas en 55 centros franceses con enoxaparina como profilaxis de ETV en el período 1988-1997.

Cuarenta y nueve mujeres (7,8%) fueron tratadas por TEV durante la gestación. En el 29,8% de las gestantes había antecedentes TEV previos y en un 15,2% una trombofilia conocida.

En las primeras se manejaron dosis de enoxaparina de 1 mg/kg/12 h durante tres meses seguidas de enoxaparina a dosis profiláctica. En el resto de gestaciones se administró 20 mg/día (57,4%) o 40 mg/día (34,6%). En cuanto al período de tratamiento, en el 7,7% se empezó en el 1.º trimestre y en el 25,2% y el 67,1% en el 2.º y 3.º trimestres, respectivamente. En 196 gestaciones la última dosis de enoxaparina fue administrada menos de 24 h antes del parto.

En cuanto a efectos adversos, de las 11 hemorragias mayores detectadas durante la gestación (1,8%) sólo una fue considerada atribuible a la enoxaparina. En el parto ocurrieron 9 hemorragias mayores que consideraron en todos los casos no atribuibles a la enoxaparina. Se detectaron dos trombocitopenias severas no ligadas a la HBPM. En el 5,6% ( $n = 35$ ) de los casos hubo un resultado fetal adverso entre los cuales 10 hemorragias neonatales (1,4% del total). Ninguno de estos problemas fue atribuido a la enoxaparina.

Entre estas pacientes ocurrieron 8 episodios TEV (1,3%), 5 de ellos durante la gestación y tres en el puerperio. Los 5 primeros acontecieron todos en pacientes que eran tratadas por TEV durante la gestación y que en el momento de la recurrencia estaban con enoxaparina 40 mg/día, lo que representa un 10,2% de los casos en este subgrupo de pacientes. Esta incidencia del 1,3% de TEV se considera acorde con las complicaciones tromboembólicas reportadas en pacientes de elevado riesgo de ETV bajo cobertura profiláctica con HBPM o HNF.

Hunt y col. (15) en 1997 publicaron un estudio observacional prospectivo en embarazadas que precisaban profilaxis secundaria de

ETV y que fueron seguidas durante el embarazo y las 6 semanas post-parto.

Fueron evaluados eventos relacionados con el embarazo y parto (abortos, muerte intrauterina, parto prematuro, hemorragias intra- y post-parto) y eventos TEV. También fue evaluada la tolerancia a la HBPM.

Se trataron 34 embarazadas con antecedentes ETV o con TV durante el embarazo; algunas de elevado riesgo tromboembólico (11 síndromes antifosfolípido).

Se administró dalteparina durante el embarazo para conseguir: pico de 0,4-0,6 UI antiXa/mL y nadir de 0,15-0,2 UI antiXa/mL (en la mayoría de pacientes ello se consiguió administrando 5.000 UI anti-Xa/24 h durante el primer trimestre para aumentar posteriormente a 5.000 UI antiXa/12 h).

No se observaron accidentes tromboembólicos o hemorrágicos, aunque sí una fractura espinal postparto.

Makatsaria AD y col. (16) presentaron en 2001 un estudio observacional retrospectivo usando nadroparina como profilaxis secundaria de la ETV en embarazadas con trombofilia.

Se revisaron 55 embarazadas con  $\geq 1$  episodio trombótico previo; de ellas 25 con síndrome antifosfolípido. De estas últimas, 10 presentaban, además, un rasgo trombofílico congénito: 5 heterocigotas para FV Leiden, 2 FII20210A, 2 heterocigotas para la mutación de la MTHFR C677T y 1 homocigota para esta última mutación. Las 10 restantes presentaban trombofilia multigénica.

Se trataron con nadroparina 85 UI antiXa/kg/24 h, iniciándose entre la 3.<sup>a</sup> y la 17.<sup>a</sup> semana de gestación.

No se detectó ningún caso de trombosis ni hemorragia. No hubo ningún caso de parto prematuro.

Brill-Edwards y col. (5) publicaron en 2000 un estudio prospectivo de 125 gestantes con antecedentes de un único episodio de ETV, objetivado, presentado más allá de los 3 meses antes del embarazo, sin trombofilia conocida y sin un motivo firme de anticoagulación mantenida durante la gestación.

Estas pacientes se dejaron sin cobertura con heparina durante la gestación aunque sí se hizo profilaxis TEV entre 4 y 6 semanas post-parto. Se administró HNF 5.000 ó 7.500 U/12 h subcutánea, iniciándose dentro de las primeras 24 h del parto conjuntamente con la primera dosis de warfarina. La HNF era suspendida al alta hospitalaria. El INR fue ajustado a una razón de entre 2 y 3.

Entre las 44 pacientes con estudio de trombofilia negativo en las que el episodio TEV había sido secundario a un factor de riesgo transitorio no hubo ninguna recurrencia TEV. Entre las 51 pacientes en las que se detectó trombofilia y/o con el evento inicial de TEV idiopático recurrieron 3 en el anteparto (5,9%; IC 95% 1,2-16,2) en las semanas 9 (EP), 28 y 29. Entre este último grupo se detectaron 3 recurrencias más durante el puerperio (día 2 [aborto complicado], semanas 3 y 8). Estas últimas 2 recurrencias acontecieron en pacientes que no tomaban warfarina en el momento del accidente.

## Manejo de embarazadas con antecedentes de ETV

En la tabla 2 se expone una síntesis de las recomendaciones emitidas por la ACCP sobre manejo de gestantes de riesgo elevado de padecer accidentes TEV (17).

Todas las recomendaciones son de grado 2C (excepto la primera de la tabla que es 1C).

**TABLA 2. Manejo de gestantes con un aumento del riesgo TEV**

Entorno de riesgo TEV	Conducta terapéutica	
	Durante la gestación	En el puerperio
Antecedentes de un único episodio TEV ligado a un factor de riesgo transitorio.	Seguimiento clínico <sup>8</sup> .	Anticoagulación <sup>7</sup> 4-6 semanas.
Antecedente TEV secundarios a embarazo, tratamiento estrogénico o asociados a factores de riesgo adicionales (obesidad...).	Profilaxis.	Anticoagulación <sup>7</sup> 4-6 semanas.
Antecedentes de un único episodio TEV idiopático que no recibe tratamiento anticoagulante a largo plazo.	HBPM profiláctica <sup>1</sup> o minidosis HNF <sup>4</sup> o dosis moderada HNF <sup>5</sup> o seguimiento clínico.	Anticoagulación 4-6 semanas.

**TABLA 2. Manejo de gestantes con un aumento del riesgo TEV (continuación)**

Entorno de riesgo TEV	Conducta terapéutica	
	Durante la gestación	En el puerperio
Antecedentes de un único episodio TEV y trombofilia y/o historia familiar intensa de TEV que no recibe tratamiento anticoagulante a largo plazo.	HBPM profiláctica o HBPM dosis intermedia <sup>2</sup> o minidosis HNF o dosis moderada HNF.	Anticoagulación 4-6 semanas.
Déficit de antitrombina, dobles heterocigotas PT G20210A / factor V Leiden, homocigotas para una de ellas con antecedentes TEV.	HBPM intermedia o dosis moderada HNF.	Anticoagulación 4-6 semanas.
Antecedentes de ≥ 2 episodios TEV y/o anticoagulación a largo plazo (por TEV único idiopático o asociado a trombofilia...).	HBPM a dosis ajustada <sup>3</sup> o dosis ajustada de HNF <sup>6</sup> .	Anticoagulación a largo plazo.
Déficit de antitrombina, dobles heterocigotas PT G20210A / factor V Leiden, homocigotas para cada una de ellas sin antecedentes TEV.	Profilaxis activa.	Anticoagulación 4-6 semanas.
Otras trombofilias sin antecedentes de TEV.	Seguimiento clínico o HBPM profiláctica o minidosis HNF.	Anticoagulación 4-6 semanas.
Mujeres con antecedentes de TEV.	Medias compresivas elásticas graduadas.	Medias compresivas elásticas graduadas.

<sup>1</sup> HBPM profiláctica: dosis de profilaxis primaria en pacientes de elevado riesgo (pico anti-Xa 0,2-0,6 UI/24 h).

<sup>2</sup> HBPM a dosis intermedia: dosis intermedia entre la profiláctica y la ajustada (terapéutica).

<sup>3</sup> HBPM a dosis ajustada: Dosis terapéuticas aceptadas para cada HBPM. Recomendación a favor de administración cada 12 h.

<sup>4</sup> Minidosis HNF: 5.000 UI/12 h sc.

<sup>5</sup> Dosis moderada HNF: sc/12 h ajustada a 0,1-0,3 U anti-Xa/mL.

<sup>6</sup> Dosis ajustada HNF: sc/12 h ajustada a diana media del rango de TTPA terapéutico.

<sup>7</sup> Anticoagulación: Fármacos antivitaminas-k para mantener INR de 2 a 3 solapado inicialmente con HNF o HBPM hasta conseguir un INR mínimo de 2.

<sup>8</sup> Seguimiento clínico: Seguimiento minucioso con investigación intensiva ante sospecha clínica de TVP o EP.

**TABLA 3. Regímenes opcionales en el manejo de HNF y HBPM**

- Mini dosis HNF: HNF 5.000 U sc cada 12 h.
- Dosis moderada HNF: HNF sc cada 12 h ajustada a una actividad anti-Xa 0,1-0,3 U/mL.
- Dosis ajustada HNF: HNF sc cada 12 h ajustada a un TTPA en margen terapéutico (1,5-2,5 ó 2-3).
- Dosis profiláctica de HBPM\*:
  - Enoxaparina 40 mg/24 h o 30 mg/12 h.
  - Nadroparina 5.700 UI/24 h.
  - Tinzaparina 4.500 UI/24 h o 75 UI/kg/24 h.
  - Dalteparina 5.000 UI/24 h.
  - Bemiparina 3.500 UI/24 h.
- Dosis ajustada a peso de HBPM:
  - Enoxaparina 1 mg/kg/12 h.
  - Nadroparina 86 UI/kg/12 h.
  - Tinzaparina 175 UI/kg/24 h.
  - Dalteparina 100 UI/kg/12 h.
  - Bemiparina 115 UI/kg/24 h.

\* Algunas de estas dosis deben modificarse en pacientes de bajo peso (< 45-50 kg).

En la tabla 3 se exponen los regímenes opcionales con las diversas heparinas, aunque debe decirse que ninguna de las HBPM posee la indicación en ficha técnica para tratar embarazadas.

## Bibliografía

1. Anderson BS, Steffensen FH, Sorensen HT, et al. The Cumulative Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy and Puerperium: an 11 year Danish Population Based Study of 63300 Pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 110-3.
2. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk Factors for Pregnancy Associated Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183-8.
3. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al. Venous Thrombosis during Pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992; 67: 519-20.
4. London HMSO: Report on Confidential Inquiries into Maternal Deaths in UK 1994-1996. London 1998; 84.
5. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of Withholding Heparin in Pregnant Women with a History of Venous Thromboembolism. *N Eng J Med* 2000; 343: 1439-44.

6. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and Factor Mutations in Women with a History of Thrombosis during Pregnancy and the Puerperium. *N Eng J Med* 2000; 342: 374-80.
7. Greer IA. Inherited Thrombophilia and Venous Thromboembolism. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 413-25.
8. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. *N Eng J Med* 2002; 346: 752-63.
9. Brenner B. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Loss. *Thromb Haemost* 1999; 82: 634-40.
10. Bates SM, Ginsberg JS. Anticoagulants in Pregnancy: Fetal Defects. In: Greer IA, editor. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology-Thromboembolic Disease in Obstetrics and Gynaecology*. London: Bailliere Tindall, 1997. p. 479-88.
11. Chan WS, Ray JG. Low Molecular Weight Heparin Use during Pregnancy: Issues of Safety and Practicality. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 649-54.
12. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin Therapy During Pregnancy: Risks to the Fetus and Mother. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2233-36.
13. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of Low-Molecular-Weight Heparin in Pregnancy: A Systematic Review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668-72.
14. Lepercq J, Conard J, Borel-Delon A, et al. Venous Thromboembolism During Pregnancy: A retrospective Study of Enoxaparin Safety in 624 Pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1134-40.
15. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, et al. Thromboprophylaxis with Low Molecular Weight Heparin (Fragmin) in High Risk Pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77: 39-43.
16. Makatsaria AD, Bitsadze VO, Baimuradova SM, Matveeva TE. Low Molecular Weight Heparin – Fraxiparine in Prophylaxis of recurrent thrombosis in Pregnants with Inherited and Acquired Thrombophilia. Comunicación en el XVIII Congreso de la ISTH en Paris 2001; Abstract CD3691.
17. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627S-644S.

## **COSTE-EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

DR. PERE DOMÈNECH SANTASUSANA

*Hematólogo del Hospital Universitario de Bellvitge de Barcelona*

### **Introducción**

La necesidad de realizar valoraciones farmacoeconómicas de las estrategias de profilaxis del tromboembolismo venoso se debe a: 1) la elevada prevalencia del TEV, 2) la elevada morbimortalidad que causa, 3) la relación que posee con factores de riesgo y 4) el elevado coste que implican tanto las medidas profilácticas en amplios grupos de población, como el tratamiento de las complicaciones.

### **Aspectos epidemiológicos**

La incidencia TEV excede el 1 por 1.000. Un 30% de los pacientes que sufren TEV habrán fallecido a los 30 días, siendo el 20% de éstos muertes súbitas debidas a embolismo pulmonar (EP). Un elevado porcentaje de los TEV son debidos a factores de riesgo adquirido, como cirugía, traumatismos, enfermedad médica aguda, etc. Cerca del 30% de los supervivientes desarrollarán recurrencias TEV a los 10 años. Un 28% de los pacientes desarrollarán un síndrome postrombótico a los 20 años. En cuanto a los pacientes que han sufrido EP un 4% desarrollarán hipertensión pulmonar crónica a los 2 años. La práctica de métodos profilácticos ante estas situaciones ha demostrado poder reducir la incidencia de TEV.

La incidencia de la trombosis venosa profunda (TVP) en España se estima sobre los 600.000 casos anuales y la de EP se sitúa cercano a los 60.000 (2).

En 1997 se registraron en España 14.263 hospitalizaciones con el diagnóstico de TEV. En 1996 fueron registradas 965 muertes causadas por EP. Algunas estimaciones, sin embargo, consideran creíbles cifras de mortalidad anual por EP entre los 6.000 y los 23.000.

## Aspectos económicos

La enfermedad tromboembólica venosa es una enfermedad costosa, en la que deben sumarse a los costes del diagnóstico y del tratamiento del episodio agudo de la TVP o del EP los del tratamiento de las secuelas.

El coste de tratar una TVP en España en 2002 se aproxima a los 3.500 € (2). El coste de tratar la morbilidad tardía secundaria a dicho proceso podría aproximarse al 75% del coste inicial (3).

## Consideraciones sobre la dificultad en interpretar los estudios de costo-eficacia

La práctica de tratamientos costo-eficaces en el campo de la profilaxis primaria del TEV debe permitir que los recursos financieros permitan proteger ampliamente la población de dicha enfermedad ante situaciones de riesgo.

Dos son las preguntas esenciales: 1) ¿Es la práctica de la profilaxis primaria del TEV aceptable desde un punto de vista de costo-eficacia? y 2) ¿Cuál es el tratamiento con una mejor relación de costo-eficacia? (4, 5, 6).

Responder estas preguntas es de hecho bastante complejo. La valoración costo-económica de un tratamiento está sujeta a muchos sesgos. El análisis debería incluir los costos tanto del tratamiento en sí como de sus complicaciones. El primero de ellos obviamente depende de un factor, absolutamente variable, que es el precio del fármaco en sí. También es relevante, fundamentalmente en el contexto de profilaxis prolongadas a realizar en domicilio, si el inyectable es autoadministrado o si se precisa de algún soporte sanitario. Entre los costes de la profilaxis también deberían incluirse los controles analíticos necesarios.

En cuanto a la valoración de los costes debidos a complicaciones, en todo análisis de costo-efectividad deberían incluirse no únicamente los apreciables a corto plazo, sino también los derivados de las consecuencias a largo plazo, a ser posible durante toda la vida del paciente. En el campo TEV los eventos a corto plazo son las TVP y los EP. Cabe decir que muchos de estos episodios acontecen más allá del alta hospitalaria. Es por ello que se considera necesario realizar una

estimación de eventos durante los primeros tres meses para poder englobar todos los TEV post-evento desencadenante. La incidencia de eventos puede extraerse de varios tipos de estudios. En las valoraciones comparativas de dos fármacos se suelen usar datos procedentes de ensayos clínicos randomizados. Sin embargo, las estimaciones sobre eventos realizadas sobre éstos u otro tipo de estudios pueden no ajustarse a la realidad. Los pacientes incluidos en ellos suelen estar elegidos y diferir notablemente de la población real. Además la metodología del estudio modifica con frecuencia la historia natural de la enfermedad. Por último, muchas conclusiones sobre eficacia se extraen de datos de relevancia clínica cuestionable, como son la frecuencia de TVP o EP asintomáticos. Otro sesgo a considerar es debido a la frecuente necesidad de realizar estimaciones por extrapolación de datos obtenidos en situaciones no directamente comparables. Por ejemplo, ante la falta de suficientes datos sobre la incidencia de TEV sintomáticos en los meses que siguen a una fractura de fémur, algunos estudios utilizan una estimación de eventos a partir de datos procedentes de la prótesis total de cadera y sobre los que aplican un factor de corrección.

Mucho más complejo todavía es la estimación de riesgos a largo plazo y de sus costes. Por ejemplo, poseemos bastantes datos, muchas veces dispares, sobre la incidencia de síndrome postrombótico, de recurrencias TEV o de hipertensión pulmonar crónica en pacientes que han sufrido TVP o EP. Sin embargo, desconocemos totalmente la incidencia de estos eventos tras TEV asintomáticos no tratados.

Evidentemente la valoración de costes debería incluir tanto los derivados de las pruebas diagnósticas como los derivados del tratamiento. En este campo algunas variables pueden condicionar cambios importantes en las conclusiones. Es el caso sobre el porcentaje de pacientes con TEV que son tratados a domicilio. Además, los costes de hospitalización pueden variar marcadamente en función del país o del nivel hospitalario.

Entre los costes de las complicaciones deberían también incluirse los derivados de hemorragias o de otros eventos secundarios.

Aspectos mucho más difíciles de valorar son los costes sociales derivados de presentar la enfermedad.

Por último, en una valoración costo-económica también deberían contemplarse el modelo económico sanitario del país, el sistema de retribución de gastos, etc.

Una decisión crítica, y quizá difícil de responder, en el campo de las valoraciones de costo-eficacia es la consideración de hasta qué punto es aceptable un aumento del coste asociado a un determinado beneficio clínico.

Las condiciones, modelos, estimaciones de los diversos estudios realizados son absolutamente diversas y variables. Es por ello que cualquiera de las conclusiones de los estudios que seguidamente referiré deben tomarse con absoluta cautela.

## Estudios de costo-efectividad

### Cirugía ortopédica

Oster y col. (7) (1987) revisaron estudios en cirugía ortopédica mayor en los que se comparaba hacer profilaxis farmacológica con warfarina o heparina no fraccionada a bajas dosis (HNF), o profilaxis mecánica frente a no hacer profilaxis. Concluyeron que asumiendo una tasa de mortalidad de 153 muertes por cada 10.000 pacientes en ausencia de profilaxis, cualquier método profiláctico es capaz de reducir esta mortalidad en un 50-75%. Ello iría asociado a un ahorro económico que oscila entre 19 \$ y 182 \$ por paciente. En este estudio, sin embargo, únicamente se contabilizaron los episodios TEV acontecidos antes del alta hospitalaria, excluyendo los episodios tardíos y las secuelas a largo plazo. Mol y Egberts (1994) (8) también realizaron un análisis retrospectivo de estudios publicados con distintas estrategias farmacológicas de profilaxis frente a limitarse al tratamiento exclusivo de las complicaciones TEV diagnosticadas en pacientes sometidos a recambio total de cadera. Concluyeron que el coste total, incluyendo el ahorro en tratamiento de complicaciones TEV y el coste de la profilaxis, era menor para las profilaxis farmacológicas que el coste global de no realizar profilaxis. En este estudio y desde una perspectiva farmacoeconómica el tratamiento más eficiente era la profilaxis con danaparoid, con un coste de 7.961 NLG por vida salvada frente a 17.505 NLG el coste de las HBPM y 19.617 NLG con warfarina.

Menzin y col. (1995) (9) también abordaron la coste-efectividad de profilaxis farmacológicas (enoxaparina o warfarina) frente a no hacer profilaxis. Sobre una cohorte hipotética de 10.000 pacientes los costes totales calculados para el último grupo excedían en 5.327.000 \$ los de la práctica de profilaxis farmacológicas. En cuanto a la comparación entre enoxaparina y warfarina el coste total era muy aproximado. El exceso de coste de la profilaxis con enoxaparina era contrarrestado por el descenso en los episodios TEV con el consiguiente ahorro de recursos. En esta comparativa el coste de salvar una vida usando como profilaxis enoxaparina en lugar de warfarina era de 12.288 \$, importe que consideraban totalmente justificado. De nuevo quedaron excluidas las secuelas a largo plazo (recurrencias TEV y síndrome posttrombótico). En recambio total de cadera y en cirugía abdominal Bergqvist y col. (1996) (10) compararon heparina de bajo peso molecular (HBPM) y HNF frente a no dar profilaxis o a tratar selectivamente pacientes con TVP diagnosticada por un método objetivo. De nuevo estas últimas estrategias demostraron ser las más caras. El coste medio por paciente era de 3.930 coronas suecas (CS) para la ausencia de profilaxis y de 10.790 CS para el grupo de tratamiento selectivo. Con HNF el coste medio se situaba en las 1.730 CS y con HBPM en 1.390 CS. En esta valoración tampoco se contabilizaron los costes de la secuela posttrombótica.

Otros estudios han evaluado específicamente el costo-eficacia de la profilaxis con HNF frente a HBPM. En general, demostraron que estas últimas poseían mejores perfiles de costo-eficacia. Drummond y col. (1994) (11) calcularon unos costes medios por paciente aproximados de 124 £ esterlinas en el grupo HNF frente a 104 £ en el de enoxaparina en recambio total de cadera. Hawkins y col. (1997) (12) en su estudio concluyeron que aunque la profilaxis con enoxaparina resultaba algo más cara que con HNF, era en realidad más costo-efectiva. El coste por evento evitado era consistentemente menor para la enoxaparina (406-1.839 \$). Lloyd y col. (1997) (13) también concluyeron que en una comparativa entre nadroparina y HNF, la primera reducía los costes totales de la profilaxis en el sistema de salud italiano en unas 267.226 liras por paciente. En cirugía ortopédica, el estudio alemán de Szucs y Schramm (1999) (14) concluía que HBPM frente a HNF era superior en costo-efectividad desde varias perspectivas: disminuía eventos, disminuía costes y salvaba años de

vida. Cuantitativamente, por cada 10.000 pacientes tratados se salvaban 78.435 años de vida, disminuían en 5.520 los días de hospitalización y se ahorraban 2.010.300 marcos.

Honorato y col. (15) hicieron un análisis farmacoeconómico del uso de bemiparina frente a enoxaparina en pacientes sometidos a recambio total de rodilla en España. Analizando los costes a 6 semanas concluyeron que bemiparina reducía en 144,48 € el coste por paciente, estimando en 42 TEV por 1.000 pacientes los eventos evitados durante estas 6 semanas.

Desde la publicación de los estudios de profilaxis en cirugía ortopédica con fondaparinux (16-19) frente a enoxaparina se han realizado diversos análisis de costo-eficacia. En una valoración a 3 meses, Sullivan y col. (2004) (20) estimaron que fondaparinux evitaba 15,1 TEV por cada 1.000 pacientes tratados. El número de pacientes a tratar para reducir un evento TEV adicional era de 66. Desde una perspectiva económica, el margen de beneficio clínico permitía contrarrestar en poco tiempo la superioridad en el coste del fármaco. Ya desde el mes de la intervención apreciaron un beneficio de seguir la profilaxis con fondaparinux calculado en 61 \$ ahorrado por paciente. Este beneficio se incrementaba progresivamente con el paso del tiempo a 89 \$ a los 3 meses y 155 \$ a los 5 años (a más tiempo, más secuelas evitadas). En un estudio español Slof y col. (2006) (21) analizaron el coste-efectividad de usar fondaparinux frente a enoxaparina. Usaron un modelo en el que se contemplaban tanto los costes de la fase aguda como de la secuela postrombótica y de las recurrencias. Se estimó en un 46% la reducción de la mortalidad por EP a los 5 años. El coste de fármaco adicional por muerte evitada usando fondaparinux en lugar de enoxaparina se cuantificó en 14.866 €, tal como finalmente aparece en el artículo definitivo publicado en 2006. En general, todos los estudios farmacoeconómicos comparativos entre fondaparinux y enoxaparina apuntan a un beneficio en favor del primero a partir de los 3 meses de la intervención.

### Profilaxis prolongada en cirugía ortopédica y traumatológica

Desde la constatación del beneficio de profilaxis prolongadas han sido varias las publicaciones evaluando la coste-efectividad de esta

estrategia. Detournay y col. (1998) (22) evidenciaron que la profilaxis prolongada en recambio total de cadera con enoxaparina es superior en costo-eficacia respecto de la profilaxis corta. En una cohorte hipotética de 100.000 pacientes la prolongación a 3 semanas salvaba 601-783 vidas. Calcularon en 11.158-34.591 francos franceses (F) por año de vida salvado la tasa de costo-efectividad y en 23.532-35.268 F por evento TEV evitado. Davies y col. (2000) (23) también concluyeron que la prolongación de la profilaxis era costo-eficaz calculando el coste en 42.898 £ por vida salvada, 4.257 £ por año de vida salvado y en 3.145 £ por QALY (Quality Adjusted Life Year, índice que combina cantidad y calidad de vida). Bergqvist y Jonson (1999) (24) apreciaron que el costo-eficacia de la estrategia prolongada pasaba porque, como mínimo, un 50% de los pacientes se autoadministraron la enoxaparina.

Varios estudios han abordado desde una perspectiva fármaco-económica la profilaxis prolongada con fondaparinux en fractura de cadera a raíz de la publicación del estudio Pentifra plus (25). Dos estudios (26, 27) estimaron el beneficio de prolongar fondaparinux en 240 TEV sintomáticos evitados en una cohorte de 10.000 pacientes ya a día 30. Entre estos eventos evitados se incluyen 97 muertes. En el estudio de Van Hout y col. (2003) se estimaron en 2.787 £, 1.789 £, 1.640 £ y 1.102 £ los cocientes coste-efectividad incrementales (ICER) por años de vida ganado a los 30 días, 90 días, 1 año y 5 años, respectivamente. ICER es la cantidad de recursos precisada para obtener una unidad adicional de resultado. Los datos referidos traducen que a mayor tiempo comprendido en la valoración global mayor es el beneficio en forma de reducción de manifestaciones tardías; el coste (de la inversión inicial) por unidad de beneficio (en este caso menor mortalidad) es progresivamente menor. Otros dos estudios (28, 29) comparaban fondaparinux y enoxaparina administrados en esquemas prolongados. El beneficio en eventos evitados de usar fondaparinux frente a enoxaparina en una cohorte de 10.000 pacientes se estimó en 204 eventos sintomáticos menos, incluyendo 82 muertes, a 30 días y 278 eventos menos a 90 días (incluyendo 111 muertes). Si bien a 30 días el tratamiento con enoxaparina es menos caro (ICER de 829 \$ por año de vida ganado), a partir de los 90 días el beneficio se invierte en favor de fondaparinux, llegando a los 5 años a un ICER por año de vida ganado de 2.370 \$

## Cirugía abdominal

En cirugía abdominal también han sido publicados varios estudios farmacoeconómicos. Mamdani y col. (1996) (30) evaluaron HNF, dalteparina 2.500 UI, compresión neumática intermitente (CNI) y no hacer profilaxis en una cohorte teórica de pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva. Los eventos evaluados fueron fundamentalmente el descenso en mortalidad y en otras complicaciones mayores evitadas. Los costes globales de dichas opciones fueron de 84, 122, 102 y 112 \$, respectivamente. En términos de costes por evento evitado los cocientes de costo-efectividad calculados fueron de 86 \$ la HNF, 124 \$ la HBPM, 103 \$ la CMI y 118 \$ la no-profilaxis. Comparados con la ausencia de profilaxis, los ICER por muerte evitada ahorrados fueron de 6.087, 3.125 y 2.857 \$ para HNF, CNI y HBPM, respectivamente. Concluían que HNF a bajas dosis es la estrategia de profilaxis TEV con un mejor perfil de costo-eficacia, reduciendo tanto mortalidad como morbilidad. En cirugía colorrectal, Etchells y col. (1999) (31) compararon HNF y enoxaparina, asumiendo que ambas opciones profilácticas eran igualmente eficaces, reduciendo TVP y EP, y que enoxaparina incrementaba el riesgo de hemorragia mayor en 1,8 veces. Concluyeron que HNF era una opción más económica que enoxaparina.

## Paciente médico agudo

Desde la publicación del estudio Medenox (32) en la profilaxis TEV en el paciente con un proceso médico agudo, varios análisis farmacoeconómicos han sido reportados. Lissovoy y col. (2002) (33) calcularon que el coste del uso enoxaparina 40 mg/d oscilaría entre 1.249 \$ y 3.088 \$ por TEV evitado. Nuijten y col. (2002) (34) calcularon que el coste en Italia de dicha profilaxis se acercaría a los 2.451 € por TEV evitado y a los 8.396 € por muerte evitada. En ambos casos los costes se evaluaron frente a no hacer profilaxis. Un año más tarde, Nuijten (2) publicaba la valoración farmacoeconómica de dicha estrategia en España. Una evaluación limitada al período del estudio (3 meses) cuantificaba en 432 € y 1.527 € los costes por TEV evitado y por muerte evitada, respectivamente. En un modelo en el que se contemplaba toda la vida del paciente y en el que se suponía la ausencia de incremento del riesgo de

recurrencia o mortalidad en pacientes con TVP asintomática, los costes por TEV evitado y muerte evitada caían a 270 € y 71 €, respectivamente. Si consideraban, como es fácilmente asumible, que la tasa de recurrencias TEV y de mortalidad de los pacientes con TVP asintomática era superior a los pacientes sin TVP, el uso de enoxaparina conllevaba un ahorro de dinero.

## Conclusiones

El costo-efectividad de una medicación particular no es una propiedad permanente e invariable de una molécula. Varía dependiendo de los pacientes en los que se usa, de la necesidad que poseen de ser tratados profilácticamente en función de sus riesgos específicos y de la propensión que tienen a presentar efectos adversos. Cada régimen terapéutico puede poseer diversos ratios de costo-efectividad en los diversos subgrupos de pacientes.

En cirugía ortopédica cualquier método profiláctico es capaz de reducir esta mortalidad en un 50-75% frente a no hacer profilaxis. Este beneficio va asociado a un ahorro económico.

En cirugía abdominal, tanto HNF como HBPM son capaces de reducir mortalidad y morbilidad desde perspectivas de costo-eficacia totalmente aceptables.

En el paciente médico agudo, las HBPM a dosis de profilaxis de alto riesgo son capaces de reducir mortalidad y morbilidad desde perspectivas de costo-eficacia totalmente aceptables.

Valorados durante toda la vida del paciente todas estas opciones van unidas a un ahorro final de dinero.

Régimenes profilácticos más caros pueden presentar mejores perfiles en costo-eficacia si van asociados a mejoras relevantes en eficacia y seguridad, traducidas en una disminución de eventos, una disminución de costes y un aumento global de la esperanza de vida.

Cualquier régimen que disminuya eventos TEV presentará con el tiempo un progresivo descenso de las tasas de coste por evento evitado, puesto que ahorrará costes en tratamiento de eventos tardíos.

## Bibliografía

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452-63.
2. Nuijten MJC, Antoñanzas F, Kosa J, Nadipelli V, Rubio-Terrés C, Suárez C. Cost-Effectiveness of Enoxaparin as Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients in Spain. *Value In Health* 2003; 6: 126-36.
3. Hawkins D. Economic Considerations in the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61 (Supl 7): S18-S21.
4. Avorn J, Winkelmayr WC. Comparing the Costs, Risks, and Benefits of Competing strategies for the Primary Prevention of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2004; 110 (Supl IV): 25-32.
5. Sullivan SD, Kahn SR, Davidson BL, Borris L, Bossuyt P, Raskob G. Measuring the Outcomes and Pharmacoeconomic Consequences of venous Thromboembolism Prophylaxis in Major Orthopaedic Surgery. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 477-96.
6. Davidson BL, Sullivan SD, Kahn SR, Borris L, Bossuyt P, Raskob G. The Economics of venous Thromboembolism Prophylaxis. A Primer for Clinicians. *Chest* 2003; 124: 393S-96S.
7. Oster G, Tuden RL, Colditz GA. A cost-effectiveness analysis of prophylaxis against deep-vein thrombosis in major orthopedic surgery. *JAMA* 1987; 257: 203-8.
8. Mol WE, Egberts TC. Prophylaxis for venous thromboembolism in hip fracture surgery: total costs and cost effectiveness in The Netherlands. *Pharmacoeconomics* 1994; 5 (1): 48-55.
9. Menzin J, Colditz GA, Regan MM, et al. Cost-effectiveness of enoxaparin vs low-dose warfarin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement surgery. *Arch Intern Med* 1995; 155: 757-64.
10. Bergqvist D, Lindgren B, Mätzsch T. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg*. 1996; 83: 1548-52.
11. Drummond M, Aristides M, Davies L, et al. Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 1742-6.
12. Hawkins DW, Langley PC, Krueger KP. Pharmacoeconomic model of enoxaparin versus heparin for prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 1185-90.

13. Lloyd A, Aitken JA, Hoffmeyer UK, et al. Economic evaluation of the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in surgical patients in Italy. *Pharmacoeconomics* 1997; 12 (4): 475-85.
14. Szucs TD, Schramm W. The cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin in general and orthopaedic surgery: an analysis for the German healthcare system. *Pharmacol Res* 1999; 40: 83-9.
15. Honorato J, Gómez-Outes A, Navarro-Quilis A, Martínez-González J, Rocha E, Planès A. Pharmacoeconomic Analysis of Bemiparin and Enoxaparin as Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Total Knee Replacement Surgery. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 885-94.
16. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al., for the European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002 May 18; 359: 1715-20.
17. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, et al., for the PENTATHLON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002 May 18; 359: 1721-6.
18. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al., for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001 Nov; 345 (18): 1305-10.
19. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al., for the Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001 Nov; 345 (18): 1298-304.
20. Sullivan SD, Davidson BL, Kahn SR, Muntz JE, Oster G, Raskob G. A Cost-Effectiveness Analysis of Fondaparinux Sodium compared with Enoxaparin Sodium as Prophylaxis against Venous Thromboembolism: Use in Patients undergoing Major Orthopaedic Surgery. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 605-20.
21. Slof J, Magaz S, Badía X. Evaluación clínica y económica de la profilaxis con fondaparinux en comparación con enoxaparina en cirugía ortopédica mayor. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles* 2006; 3 (2): 75-88.
22. Detournay B, Planes A, Vochelle N, et al. Cost effectiveness of a low-molecular-weight heparin in prolonged prophylaxis against deep vein throm-

bosis after total hip replacement. *Pharmacoeconomics* 1998; 13 (1 Pt 1): 81-9.

23. Davies LM, Richardson GA, Cohen AT. Economic evaluation of enoxaparin as post-discharge prophylaxis for deep venous thrombosis in elective hip surgery. *Value Health* 2000; 3: 397-406.

24. Bergqvist D, Jonsson B. Cost-effectiveness of prolonged administration of a low molecular weight heparin for the prevention of deep venous thrombosis following total hip replacement. *Value Health* 1999; 2: 288-94.

25. Eriksson BI, Lassen MR, for the PENTasaccharide in HipFracture Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003 Jun 9; 163: 1337-42.

26. Sullivan SD, Kwong L. A cost effectiveness analysis of extending prophylaxis from one week to four weeks with fondaparinux after hip fracture surgery [abstract no. 1827]. *Blood* 2003 Nov 16; 102 (11 Pt 1): 502a.

27. Sullivan SD, Kwong L. Extended prophylaxis treatment with fondaparinux is cost effective compared with enoxaparin after hip fracture surgery [abstract no. 5771]. *Blood* 2003 Nov 16; 102 (11 Pt 2): 510b.

28. Sullivan SD, Kwong L. The incremental cost per life year saved of extended prophylaxis with fondaparinux versus enoxaparin after hip fracture surgery [abstract no. 1826]. *Blood* 2003 Nov 16; 102 (11 Pt 1): 502a.

29. Van Hout BA, Minjoulat-Rey MC, Quinlan DJ, et al. Cost-effectiveness of extending prophylaxis with fondaparinux in preventing venous thromboembolism following hip fracture surgery [poster]. 6th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2003 Nov 9-11; Barcelona.

30. Mamdani MM, Weingarten CM, Stevenson JG. Thromboembolic prophylaxis in moderate-risk patients undergoing elective abdominal surgery: decision and cost-effectiveness analyses. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 1111-27.

31. Etchells E, McLeod RS, Geerts W, et al. Economic analysis of low-dose heparin versus the low-molecular-weight heparin enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1221-8.

32. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. for Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. 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.

33. De Lissovoy G, Subedi P. Economic evaluation of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in seriously ill medical patients: a US perspective. *Am J Manag Care* 2002; 8: 1082-8.

34. Nuijten MJ, Berto P, Kosa J, et al. Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients from the Italian NHS perspective. *Recent Prog Med* 2002; 93: 80-91.

# **TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y DE LA EMBOLIA PULMONAR**

DR. MANUEL MONREAL BOSCH

*Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona*

En este capítulo se recogen las evidencias científicas y las recomendaciones de las guías de consenso internacionales en el tratamiento de la fase aguda de los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades o con embolia pulmonar (EP).

Como norma general, el tratamiento de la fase aguda de la TVP y la EP consiste en la administración de tratamiento anticoagulante, ya sea en forma de heparina de bajo peso molecular (HBPM) o de heparina no fraccionada (HNF). Las evidencias sobre el efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante en estos casos se basan en estudios realizados hace más de 40 años, y se trata sobre todo de casos clínicos y series cortas de pacientes. El primer y único ensayo clínico en el que se analizaba la eficacia del tratamiento con heparina en pacientes con EP mostró una elevada mortalidad en los pacientes que no recibieron tratamiento, siendo la EP la principal causa de muerte en la mayoría de pacientes que fallecieron (1).

Desde entonces se han publicado numerosos trabajos que comparan diversos tratamientos anticoagulantes (fármacos, dosis o pautas de administración), con el objetivo de disminuir las recidivas tromboembólicas, sin que ello signifique un aumento de las complicaciones hemorrágicas. Los resultados de estos estudios se analizan periódicamente por un comité internacional dependiente del American College of Chest Physicians (ACCP), y originan una serie de recomendaciones en función del grado de evidencia científica. Las últimas son las de la séptima Conferencia de Consenso, y se publicaron en un suplemento de la revista *Chest* en 2004 (2), y las resumimos de la forma siguiente:

## Tratamiento de la TVP

En los pacientes con TVP confirmada objetivamente se recomienda tratamiento durante por lo menos 5 días con HBPM subcutánea o con HNF, ya sea por vía endovenosa o subcutánea (grado de evidencia 1A). También se recomienda iniciar tratamiento con antivitaminas K (además de la HBPM o HNF) desde el primer día, y suspender la heparina cuando se haya conseguido un INR estable por encima de 2.0 (grado de evidencia 1A).

En los pacientes con alta sospecha clínica de TVP se recomienda comenzar el tratamiento anticoagulante, mientras se espera a que alguna prueba objetiva confirme el diagnóstico (grado de evidencia 1C+).

A la hora de elegir entre HNF y HBPM hay que saber que los diversos ensayos clínicos publicados comparando ambas formas de tratamiento no han llegado a mostrar diferencias significativas entre ambas, y que los diversos metaanálisis publicados hasta ahora aportan datos discrepantes. Así, en el realizado por Van Dongen *et al.* (3), que analiza un total de 22 ensayos clínicos con 8.867 pacientes, los que recibieron HBPM mostraron una reducción significativa en la incidencia de recidivas tromboembólicas durante los tres primeros meses (3,6% *versus* 5,4%; *odds ratio*: 0,68; IC 95%: 0,55-0,84), hemorragias graves (1,2% *versus* 2,0%; *odds ratio*: 0,57; IC 95%: 0,39-0,83) y muerte (4,5% *versus* 6,0%; *odds ratio*: 0,76; IC 95%: 0,62-0,92) en comparación con los tratados con HNF. Por el contrario, en el metaanálisis de Quinlan *et al.*, que analiza 14 ensayos con un total de 2.110 pacientes con EP no masiva, las diferencias no llegan a alcanzar significación estadística ni en la incidencia de recidivas (3,0% *versus* 4,4%; *odds ratio*: 0,68; IC 95%: 0,42-1,09) ni en la de hemorragias graves (1,3% *versus* 2,1%; *odds ratio*: 0,67; IC 95%: 0,36-1,27) (4).

Si, por el contrario, se elige tratamiento inicial con HNF, la ACCP recomienda (con un grado de evidencia 1C+) administrarla por infusión continua, a dosis que mantengan el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) entre 0,3 y 0,7 UI/mL de actividad anti-Xa. Por el contrario, si se optara por la vía subcutánea, se aconseja empezar con una dosis de 35.000 UI/24 horas, y ajustar posteriormente en función del aPTT (grado de evidencia 1C+).

En cualquier caso, las guías de la ACCP recomiendan el tratamiento inicial con HBPM, de forma ambulatoria si fuera posible (grado de evidencia 1C), o con el paciente ingresado si no hay más remedio (grado de evidencia 1A). En estos pacientes no se aconseja monitorizar el tratamiento mediante los niveles de actividad anti-Xa (grado de evidencia 1A), con la única excepción de los pacientes con insuficiencia renal grave, en quienes se sugiere que podría ser preferible el tratamiento con HNF (grado de evidencia 2C).

Ciertamente, la necesidad del ingreso hospitalario en los pacientes con TVP antes del advenimiento de las HBPM se justificaba por la administración endovenosa de la HNF, así como por la necesidad de ajustar las dosis a la modificación que induce en el aPTT. Como la HBPM se administra por vía subcutánea, y a dosis fijas según peso, muchos pacientes pueden iniciar el tratamiento en su domicilio, sin necesidad de ingreso hospitalario, con el correspondiente ahorro en recursos y mejora en calidad de vida. Ahora bien, lo que hay que definir todavía es cuáles son los pacientes con TVP candidatos a tratamiento domiciliario. Está claro que algunos pacientes, ya sea por presentar dolor intenso o un mayor riesgo hemorrágico, precisan ingreso hospitalario los primeros días. Pero éste no es el caso de la mayoría, y no existe hasta la fecha evidencia científica que nos indique qué pacientes con TVP pueden tratarse a domicilio, y quiénes deben iniciar el tratamiento en el hospital.

Otro tema en discusión es la conveniencia de administrar la HBPM en una sola dosis al día o bien fraccionada cada 12 horas. Un metaanálisis reciente que incluye datos de 5 estudios comparativos, con un total de 1.508 pacientes, muestra una reducción no significativa en la incidencia de recidivas (*odds ratio*: 0,82; IC 95%: 0,49-1,39) y de hemorragias graves (*odds ratio*: 0,77; IC 95%: 0,40-1,45) cuando se utiliza una única dosis al día (5).

Finalmente, las guías de la ACCP recomiendan no tratar con trombolíticos de forma rutinaria a estos pacientes (grado de evidencia 1A). Únicamente se contempla esta posibilidad terapéutica en los pacientes con trombosis iliofemoral masiva, si hay riesgo de gangrena (grado de evidencia 2C). Además, también recomiendan no tratar a estos pacientes con trombolisis dirigida mediante catéter

(grado de evidencia 1C), ni con trombectomía venosa (grado de evidencia 1C), ni con la inserción de un filtro en la vena cava (grado de evidencia 1A). Únicamente se sugiere la inserción de un filtro en la cava en los pacientes con contraindicaciones o bien complicaciones del tratamiento anticoagulante (grado de evidencia 2C), y en los pacientes que presentan recidivas tromboembólicas, a pesar del tratamiento (grado de evidencia 2C).

Otro aspecto del tratamiento lo constituyen las medidas complementarias o auxiliares al tratamiento anticoagulante: las guías de la ACCP recomiendan la no utilización de antiinflamatorios no esteroideos en estos pacientes (grado de evidencia 2B), y la deambulación activa siempre que el paciente la tolere (grado de evidencia 1B). También recomiendan el uso de vendas elásticas, con una compresión de 30-40 mm Hg a nivel del tobillo afecto durante un mínimo de dos años desde el episodio de TVP (grado de evidencia 1A).

De hecho, la creencia de que los pacientes con TVP o con EP deben observar inmovilización absoluta durante los primeros días no se basa en ninguna evidencia científica, sino en la suposición de que la deambulación podría favorecer la fragmentación del trombo, y la consiguiente embolia pulmonar. Esta creencia, repetida a lo largo de los años, se ha visto refutada por los resultados de tres estudios prospectivos que comparan la evolución clínica entre los pacientes con TVP proximal que observan reposo estricto y quienes caminan (6-8). Un total de 296 pacientes tratados con HBPM se sometieron a una gammagrafía pulmonar en el momento del diagnóstico y nuevamente 4-9 días después. En conjunto, 19 de 149 pacientes inmovilizados (13%) y 25 de los 147 que caminaban (17%) desarrollaron nuevos defectos de perfusión, aunque ninguno de ellos presentó síntomas respiratorios. De hecho, lo que demuestran estos estudios es la baja incidencia de EP sintomática en los pacientes con TVP tratados con HBPM.

## Tratamiento de la EP

Siempre siguiendo con las recomendaciones de la ACCP, la TVP y la EP se consideran como manifestaciones distintas de una única

enfermedad, lo que se ha dado en llamar como enfermedad tromboembólica, y, en general, se postula que el tratamiento de la EP no debe diferenciarse del de la TVP. Sin embargo, se reconoce que los pacientes con EP tienen casi 4 veces más probabilidades de morir por una recidiva tromboembólica que los pacientes con TVP (1,5% contra 0,4%), como ya dijeron Douketis *et al.* (9).

Así, para el tratamiento inicial de los pacientes con EP no masiva documentada por métodos objetivos recomiendan la administración de HBPM por vía subcutánea, o bien HNF endovenosa durante por lo menos 5 días (grado de evidencia 1A), y comenzar simultáneamente la administración de anti-vitaminas K (grado de evidencia 1A). Pero, entre la HBPM y la HNF, se decantan por la HBPM como mejor opción (grado de evidencia 1A), nuevamente con la excepción de los pacientes con insuficiencia renal grave, en quienes aconsejan el uso de HNF endovenosa (grado de evidencia 2C). En ausencia de insuficiencia renal, y si se utiliza la HBPM, también se posicionan en contra de monitorizar las dosis con ninguna prueba de laboratorio (grado de evidencia 1A).

Como en el caso de los pacientes con sospecha de TVP, en aquellos con alta sospecha clínica de EP se recomienda empezar el tratamiento anticoagulante hasta que se confirme el diagnóstico (grado de evidencia 1C+). Y, también, al igual que en el caso de la TVP, se recomienda no utilizar el tratamiento trombolítico de forma rutinaria (grado de evidencia 1A), sino únicamente en pacientes seleccionados (grado de evidencia 2B) o hemodinámicamente inestables (grado de evidencia 2B), y por vía sistémica, no local (grado de evidencia 1C). También aquí se desaconseja el uso de métodos mecánicos de extracción o fragmentación del material trombotico (grado de evidencia 1C), a no ser que se trate de pacientes seleccionados, en situación clínica grave y que no puedan recibir tratamiento trombolítico (grado de evidencia 2C). En estos pacientes también se sugiere la posibilidad de tratarlos mediante embolectomía pulmonar (grado de evidencia 2C).

Finalmente, y también como en el caso de los pacientes con TVP, las guías sugieren la inserción de un filtro en la vena cava en los pacientes con EP y contraindicaciones o complicaciones con el tratamiento anticoagulante, y en los que recidivan a pesar de estar

correctamente tratados (grado de evidencia 2C). En cuanto al papel del reposo como forma adyuvante de tratamiento en los pacientes con EP, el único estudio publicado hasta el momento es uno del grupo RIETE: durante los primeros 15 días de tratamiento únicamente 2 de los 385 pacientes inmovilizados (0,5%) y otros 2 de los 227 que caminaban (0,9%) desarrollaron una nueva EP sintomática y confirmada (10).

### Tratamiento en algunas situaciones especiales

Las recomendaciones de la ACCP se basan mayoritariamente en los resultados de los ensayos clínicos controlados. Pero en los ensayos clínicos de tratamiento anticoagulante no se incluye a todos los pacientes con TVP o EP. Las mujeres embarazadas, los pacientes con una hemorragia reciente o con trastornos de la coagulación, o los pacientes con insuficiencia renal grave son ejemplos de pacientes que no suelen entrar en los grandes ensayos clínicos randomizados. Sin embargo, estos pacientes existen, y a la hora de tratarlos hemos de recurrir a datos no basados en la evidencia científica.

La experiencia del grupo RIETE con una serie de 6.855 pacientes consecutivos con TVP o EP (11) demuestra que el 24% de los pacientes tenían algún motivo adicional que les convertía en no susceptibles de ser incluidos en un ensayo clínico de tratamiento: insuficiencia renal, un 14%; tiempo de protrombina alargado, el 9,1%; hemorragia grave en el último mes, el 2,6%; trombopenia, el 2,5%; embarazo, el 0,7%, y que estos pacientes sangran de manera grave más a menudo (5,6% *versus* 1,9%; *odds ratio*: 3,0; IC 95%: 2,3-4,1) y también mueren más, tanto por embolia pulmonar (4,0% *versus* 1,1%; *odds ratio*: 3,6; IC 95%: 2,5-5,2) como por hemorragia (1,4% *versus* 0,3%; *odds ratio*: 4,1; IC 95%: 2,1-8,0).

Uno de los aspectos que tratamos también en el grupo RIETE fue el de los pacientes con antecedente reciente (menos de un mes antes) de sangrado importante (12). A partir de una serie de 6.361 pacientes consecutivos con TVP o EP, identificamos a 170 (2,7%) que habían tenido una hemorragia reciente: gastrointestinal en 69 casos, intracraneal en 60, otras en 41 pacientes. La incidencia de hemorragia grave durante los 3 primeros meses de tratamiento

(4,1%) y de EP recidivante (2,4%) fueron significativamente mayores que en el resto de pacientes. Entre estos 170 pacientes identificamos la única variable que se asociaba a un mayor riesgo de complicaciones graves: los pacientes con cáncer constituyen el subgrupo con peor pronóstico. Curiosamente, ninguno de los 60 pacientes con una hemorragia cerebral reciente volvió a sangrar a nivel intracraneal durante los tres meses de seguimiento.

Otro subgrupo de pacientes que plantean dudas en cuanto al tratamiento anticoagulante son los pacientes con pesos extremos. Concretamente, en la literatura existen opiniones muy diversas acerca de si en estos casos se debe o no se debe observar escrupulosamente la dosificación de HBPM según peso. En otro estudio del grupo RIETE analizamos la respuesta clínica al tratamiento durante los primeros 15 días en una serie de 8.845 pacientes consecutivos con TVP o EP: 169 de ellos (1,9%) pesaban menos de 50 kg, mientras que 294 (3,3%) pasaban de los 100 kg de peso (13). Ciertamente las poblaciones no son homogéneas: los pacientes con bajo peso suelen ser mujeres y tienen más a menudo otras enfermedades asociadas en comparación con los pacientes que pesan entre 50 y 100 kg. Por el contrario, los pacientes con sobrepeso eran más jóvenes, habitualmente varones y tenían una neoplasia asociada con menor frecuencia. Con esta información no sorprende encontrar una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas en los pacientes de bajo peso (*odds ratio*: 2,2; IC 95%: 1,2-4,0) que en aquéllos con peso normal.

### Tratamiento con pentasacárido

A diferencia de las heparinas, que se unen a diversos componentes plasmáticos, los pentasacáridos sintéticos, fondaparinux e idraparinux, se unen selectivamente con la antitrombina y producen una inhibición rápida del factor Xa. Ello permite teóricamente un perfil farmacocinético altamente predecible, sin necesidad de monitorización con pruebas biológicas. El fondaparinux se administra por vía subcutánea, en una única administración al día, y se ha comparado con las heparinas en dos ensayos clínicos recientes. El estudio MATISSE-DVT comparaba fondaparinux, en dosis única al día

según peso (5 mg en pacientes con menos de 50 kg, 10 mg en pacientes con más de 100 kg, 7,5 mg en el resto) con enoxaparina según peso (1 mg/kg cada 12 horas, también por vía subcutánea), ambos durante un mínimo de 5 días, seguidos de anti-vitaminas K, en 2.205 pacientes con TVP aguda sintomática (14). A los 3 meses de seguimiento la incidencia de recidivas fue del 3,9% y del 4,1%, respectivamente; la de hemorragias graves, del 1,1% y 1,2%, y la mortalidad, del 3,8% y 3,0%, respectivamente, todas ellas diferencias estadísticamente no significativas.

El estudio MATISSE-PE comparaba fondaparinux (a las mismas dosis que en el estudio anterior) con heparina no fraccionada por infusión continua, a dosis suficientes para mantener un aPTT entre 1,5 y 2,5, en 2.213 pacientes con embolia pulmonar aguda sintomática (15). Al igual que en el estudio con TVP, el tratamiento inicial se mantuvo durante un mínimo de 5 días, hasta que los anti-vitaminas K conseguían un efecto suficiente. A los 3 meses de seguimiento la incidencia de recidivas fue del 3,8% y del 5,0%; la de hemorragias graves, del 1,3% y 1,1%, y la mortalidad, del 5,2% y 4,4%, respectivamente, todas ellas nuevamente diferencias estadísticamente no significativas.

En definitiva, ambos estudios coinciden en demostrar que fondaparinux es una buena alternativa (tan eficaz y seguro como) al tratamiento habitual con heparina, ya sea en forma de HNF o HBPM. A partir de ahora hemos de esperar la publicación de nuevos estudios, que vendrán a fijar hasta qué punto fondaparinux puede desplazarles como tratamiento de elección de la TVP y la EP.

## Bibliografía

1. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-12.
2. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers T, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-428S.
3. Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted unfractiona-

ted heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18; (4): CD001100.

4. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140: 175-83.
5. Van Dongen CJ, MacGillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Jul 20; (3): CD003074.
6. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000; 32: 861-9.
7. Aschwanden M, Labs KH, Engel H, et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 85: 42-6.
8. Schellong SM, Schwarz T, Kropp J, et al. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999; 82 (suppl.): 127-9.
9. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-62.
10. Trujillo J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, Sánchez-Cantalejo E, Toro J, Grau E, Monreal M, and the RIETE Investigators. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with Acute Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. Findings from the RIETE Registry. *Chest* 2005; 127: 1631-6.
11. Monreal M, Suárez C, González Fajardo JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, Rondón P, and the RIETE investigators. Management of Patients with Acute Venous Thromboembolism: Findings from the RIETE Registry. *J Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33: 330-4.
12. Nieto JA, Díaz de Tuesta A, Marchena PJ, Tiberio G, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M, and the RIETE investigators. Clinical Outcome of Patients with Venous Thromboembolism and Recent Major Bleeding: Findings from a Prospective Registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 703-9.
13. Barba R, Marco J, Martín-Álvarez H, Rondón P, Fernández-Capitán C, García-Bragado F, Monreal M, and the RIETE Investigators. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous throm-

boembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 856-62.

14. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. A randomised trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867-73.

15. The MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-702.

## TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO

### VENOSO EN PACIENTES CON CÁNCER

DR. RAMÓN LECUMBERRI VILLAMEDIANA

*Servicio de Hematología y Hemoterapia.  
Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona*

### Cáncer y tromboembolismo venoso

La asociación existente entre cáncer y tromboembolismo venoso (TEV) es conocida desde antiguo. El TEV es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer y este grupo de pacientes representa el 15-20% del total de pacientes con trombosis (1). En ocasiones, el desarrollo de un episodio trombótico constituye la primera manifestación de una neoplasia, mientras que alrededor de un 10% de los pacientes con una trombosis idiopática son diagnosticados de cáncer en los 12-24 meses siguientes.

Así, pues, la asociación entre cáncer y trombosis es de tipo bidireccional. Por una parte, los pacientes con cáncer presentan un mayor riesgo de desarrollar episodios de TEV y, por otra, el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica pueden ser influenciadas por la activación de la coagulación.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el aumento en la incidencia de TEV en los pacientes con cáncer incluyen la activación directa de la coagulación debido a la expresión de moléculas procoagulantes por parte de las células tumorales (como factor tisular o el procoagulante del cáncer), así como activación de la coagulación inducida por la interacción entre células tumorales y otras células del huésped, como endotelio, leucocitos o plaquetas (2).

Los principales factores de riesgo de TEV en pacientes con cáncer son el tipo y estadio de la enfermedad neoplásica, edad avanzada, mal estado general y nutricional, historia personal y/o familiar de TEV e inmovilización, pero de manera especial las cirugías,

el tratamiento quimioterápico y la colocación de un catéter venoso central (CVC).

## Aspectos clínicos del TEV en pacientes con cáncer

### Riesgo de recurrencia y hemorragias

Los pacientes con cáncer que presentan un episodio de TEV tienen un riesgo mayor de sufrir episodios recurrentes del TEV que aquellos sin cáncer. Prandoni *et al.* en un estudio de 845 pacientes tratados con TAO, que habían recibido HNF o HBPM como tratamiento inicial del episodio agudo de TEV, encontraron una incidencia acumulativa de recurrencia a los 12 meses del 20,7% en los 181 pacientes con cáncer, frente al 6,8% en los pacientes sin cáncer con un HR de 3,2 (3).

El riesgo elevado de recurrencia tras el TEV en los pacientes con cáncer persiste durante muchos años después del episodio inicial, como demostró uno de los estudios citados que encontró una incidencia acumulativa de recurrencia del 17,5% a los 2 años, 24,6% a los 5 años y 30,3% a los 8 años (4). Estos hallazgos sugieren que el tratamiento convencional puede tener una menor utilidad en estos pacientes y que, posiblemente, sea necesario prolongar la profilaxis secundaria mientras exista evidencia clínica de cáncer activo.

El riesgo de hemorragia también se ha demostrado que es mayor, pudiendo ser hasta 6 veces más elevado en los pacientes con cáncer que en aquellos sin cáncer (13,3/100 pacientes-año vs. 2,1/100 pacientes-año;  $p = 0,002$ ) (5). Prandoni *et al.* muestran que la incidencia acumulativa de complicaciones hemorrágicas al año era del 12,4% en los pacientes con cáncer frente al 4,9% en los que no tenían cáncer, con un HR de 2,2 (3).

### Pronóstico de pacientes con cáncer y TEV

La aparición de un episodio de TEV en pacientes con cáncer previamente diagnosticado se asocia con un peor pronóstico, tanto del episodio tromboembólico como del proceso neoplásico. En el primer sentido, de acuerdo con los datos de estudios con seguimiento a largo plazo en pacientes con trombosis, se ha visto que aquéllos

con cáncer tienen un riesgo 4-8 veces mayor de muerte tras el episodio trombótico que los que no presentan cáncer (4, 6). Por otra parte, en un estudio, el 44% de los pacientes con cáncer que presentaron TEV tenían cáncer metastásico en el momento del diagnóstico, comparado con un 35% en otro grupo de pacientes con cáncer comparable pero sin TEV (7). La supervivencia al año era del 12% en el grupo de pacientes con cáncer y TEV comparado con el 36% en el grupo control ( $p < 0,001$ ). Por ello, se ha sugerido que el cáncer asociado con TEV tiende a ser más avanzado y tener peor pronóstico que el cáncer sin TEV. La alta mortalidad probablemente refleja las muertes debidas tanto a los episodios de TEV como al hecho de que el curso del proceso neoplásico es más agresivo en los pacientes con cáncer asociado a TEV.

## Tratamiento del TEV en pacientes con cáncer

El tratamiento del TEV en los pacientes con cáncer es más complejo que el de los pacientes sin cáncer, porque el riesgo de recurrencia y hemorragias, como hemos visto previamente, está claramente incrementado en estos enfermos. Además, muchos de los pacientes con cáncer y TEV tienen una mala calidad de vida, y la aparición del episodio trombótico empeora aún más su situación.

### Tratamiento inicial

Para el tratamiento inicial de un episodio de TVP/EP en pacientes con cáncer se recomienda el empleo de HNF iv, o HNF sc, o HBPM sc. (Grado 1C+).

El tratamiento convencional de los episodios agudos de TEV hasta hace algunos años se realizaba con HNF, administrada en infusión intravenosa continua, monitorizando la dosis mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) para mantener una ratio entre 1,5-2,5. Sin embargo, desde hace unos años, la HNF ha sido sustituida por las HBPM, ya que diversos ensayos clínicos han puesto en evidencia que el uso de HBPM en el tratamiento del TEV es, al menos, tan eficaz y seguro como el uso de HNF, y algunos meta-análisis demuestran que su eficacia y seguridad puede incluso ser superior (8). Los pacientes reciben inicialmente HBPM, por vía sub-

cutánea, a dosis fijas en función del peso, administrando una dosis cada 12 ó 24 horas. Este tratamiento tiene, además, la ventaja de no precisar, en la mayoría de los casos, monitorización de laboratorio, tener menor riesgo de producir trombopenia inducida por heparina y, en muchas ocasiones, puede ser administrado sin necesidad de ingreso hospitalario (9, 10).

La eficacia y seguridad de las HBPM en pacientes con cáncer no ha sido investigada de manera directa, si bien un número importante de pacientes con cáncer (10-15%) fueron incluidos en los diversos ensayos clínicos randomizados que compararon ambos tipos de heparina, por lo que parece razonable generalizar los resultados en la población general a los pacientes con cáncer. Basándose en datos extraídos de los ensayos que describieron los resultados en el subgrupo de pacientes con cáncer (tabla 1), las HBPM tendrían al menos similar eficacia que la HNF (11). Sin embargo, casi ninguno de ellos describe la incidencia de complicaciones hemorrágicas en el subgrupo de pacientes con cáncer, por lo que no se dispone de datos en cuanto a seguridad.

En ocasiones, en función de que exista algún tipo de contraindicación para el uso de HBPM, sobre todo en pacientes con riesgo hemorrágico muy elevado, como aquellos con tumores cerebrales primarios o metastásicos, metástasis hepáticas o cualquier otro proceso con alto riesgo hemorrágico, la HBPM puede ser sustituida por HNF en administración intravenosa continua. En estos casos, la administración de HNF permitiría, en caso de complicación hemorrágica, una detención del tratamiento más rápida, así como una neutralización con sulfato de protamina más eficaz.

**TABLA 1. Eficacia de HBPM y HNF para el tratamiento inicial del TEV en pacientes con cáncer**

	Pacientes (n)	Recurrencia de TEV a los 3 meses		
		HBPM (%)	HNF (%)	Valor de p
Pacientes con cáncer	546	9,2	9,2	ns
Pacientes sin cáncer	2.275	4,0	4,2	ns

Combinando los resultados de los ensayos de The Columbus Investigators (5), Koopman (9), Levine (10) y Merli (12).

En pacientes con un episodio agudo de TEV tratados con HBPM se recomienda la administración cada 12 ó 24 horas en régimen extra-hospitalario en la medida de lo posible, e intra-hospitalario si es necesario (Grado 1C).

Respecto a la posibilidad de administrar en los pacientes con cáncer una única dosis diaria de HBPM en lugar de cada 12 horas, no parece que existan razones para no hacerlo, de manera similar a lo que ocurre en los pacientes sin cáncer, aunque tampoco existen estudios que hayan comparado directamente estas dos pautas en pacientes oncológicos. Algunos metaanálisis han comparado ambas pautas en la población general con resultados similares. Sólo en el estudio de Merli *et al.*, en el que se comparó la administración de HNF con la de enoxaparina a dosis de 1 mg/kg/12 horas o 1,5 mg/kg/24 horas, se hizo una valoración por separado de los pacientes con cáncer y la incidencia de episodios recurrentes de TEV fue dos veces superior con la administración de una dosis única diaria de enoxaparina que con la de una dosis cada 12 horas (12,2% vs. 6,4%), aunque estas diferencias no fueron significativas (12).

En varios estudios se ha puesto en evidencia que los pacientes con cáncer pueden ser tratados de los episodios de TEV sin precisar ingreso hospitalario, con resultados similares a los obtenidos en los pacientes sin cáncer (5, 9, 10). Un estudio reciente ha descrito la experiencia clínica con el tratamiento de 321 pacientes con cáncer, de los cuales 167 tenían metástasis. 197 pacientes fueron tratados a domicilio con una tasa de recurrencia del TEV del 6,1% en éstos frente al 4,8% en los hospitalizados, mientras que las hemorragias mayores aparecieron en el 1,0% y el 4,8%, respectivamente ( $p = 0,03$ ). Los autores concluyen que este tratamiento es eficaz y seguro, incluso en pacientes con cáncer avanzado (13).

Se recomienda emplear tratamiento fibrinolítico sólo en pacientes seleccionados, como pacientes con EP hemodinámicamente inestables o TVP ileofemoral masiva con riesgo de gangrena de la extremidad secundaria a la trombosis (Grado 2C).

En cuanto al tratamiento fibrinolítico, no existen estudios randomizados que se hayan realizado de manera específica en pacientes

con cáncer, limitándose la experiencia básicamente a series de casos (14, 15). Las recomendaciones, por tanto, deben ser extrapoladas de la evidencia disponible para la población general. En la actualidad, tan sólo estaría indicada la administración de tratamiento fibrinolítico en pacientes con TVP masiva ileofemoral con riesgo de gangrena de la extremidad secundaria a la oclusión venosa, así como a pacientes con EP con inestabilidad hemodinámica (16). Además, dado el riesgo hemorrágico de los pacientes con cáncer, se debe ser meticuloso a la hora de individualizar los posibles candidatos a esta modalidad de tratamiento. En general, se recomienda evitar la administración local vía catéter del tratamiento fibrinolítico, y se prefieren períodos cortos de infusión frente a períodos prolongados.

**En pacientes con contraindicación para el tratamiento anticoagulante, o complicación del mismo, así como en aquellos con recurrencia trombótica a pesar de una adecuada anticoagulación, se sugiere la colocación de un filtro en vena cava inferior. (Grado 2C).**

El uso de filtros en la vena cava puede reducir a corto plazo el riesgo de EP, pero se asocia con aumento del riesgo de recurrencia de TVP, pese a la administración de TAO, probablemente como resultado de la trombosis que se desarrolla alrededor y proximal al filtro (17). Sin embargo, en un estudio reciente sobre un total de 308 pacientes neoplásicos a los que se colocó un filtro en la vena cava por un episodio de TEV, la incidencia de complicaciones fue muy baja (7%). Pese a estos resultados, el uso de filtros en los pacientes con cáncer y TEV no se recomienda habitualmente (18, 19), reservándose para aquellos pacientes que tienen hemorragia activa, por lo que no pueden recibir anticoagulantes, alto riesgo de sangrado, como ocurre en los tumores cerebrales primarios o metastásicos y en las metástasis hepáticas, trombopenia persistente y para aquellos enfermos que presentan episodios repetidos de recurrencia pese al tratamiento con HBPM.

En los últimos años, se han desarrollado nuevos tipos de filtros de vena cava que permiten su retirada a los pocos días de su colocación. Estos filtros «temporales» de vena cava podrían tener una importante utilidad en pacientes con cáncer que presentan una con-

traindicación transitoria para la anticoagulación (trombocitopenia, necesidad de intervenciones quirúrgicas).

### Profilaxis secundaria

**En pacientes con TEV y cáncer se recomienda administrar tratamiento anticoagulante con HBPM durante los primeros 3-6 meses del tratamiento a largo plazo (Grado 1A).**

En cuanto a la prevención secundaria (o tratamiento a largo plazo) tras un episodio de TEV, en la actualidad el tratamiento convencional continúa siendo el TAO. Su administración se inicia el primer o segundo día del inicio del tratamiento y el objetivo es administrar la dosis necesaria para mantener al paciente en rango terapéutico (INR de 2,0 a 3,0).

Sin embargo, el uso de TAO se asocia a dificultades en su manejo en la población general, tales como problemas de monitorización de laboratorio, interacciones con otros fármacos y con alimentos o resistencia genética a los cumarínicos, entre otras. En el caso de los pacientes con cáncer, su uso es especialmente problemático como consecuencia de los frecuentes cambios en el estado nutricional, anorexia, vómitos, diarreas, problemas de acceso venoso para controles de laboratorio, alteraciones hepáticas e interacciones con muchos de los fármacos usados en estos enfermos. Un inconveniente añadido es que el TAO debe ser interrumpido con frecuencia en estos enfermos para la realización de cirugía o exploraciones invasivas o por aparición de trombopenia intensa secundaria a la quimioterapia.

El problema principal con el TAO es el riesgo de hemorragias, que es considerablemente mayor en los pacientes con cáncer. Prandoni *et al.* estiman una incidencia acumulativa al año de hemorragias mayores del 12,4% vs. 4,9% en pacientes con y sin cáncer (3). Este riesgo parece correlacionar con la extensión de la enfermedad, habiéndose descrito que el riesgo de hemorragias asociado a TAO en pacientes con cáncer es 2-3 veces mayor en pacientes con cáncer moderadamente diseminado y hasta 5 veces mayor en aquellos con diseminación generalizada. Hutten *et al.* encontraron una incidencia de hemorragias mayores de 13,3/100 pacientes-año en pacientes con cáncer frente a 2,1/100 pacientes-año en aquéllos sin cáncer (20); además pusieron de manifiesto que mientras que

en los pacientes sin cáncer el riesgo de hemorragias se relacionaba con los niveles de INR, esto no ocurría de manera tan clara en los pacientes con cáncer (tabla 2).

Pero, además, la administración de TAO en los pacientes con cáncer se asocia con una mayor recurrencia del TEV, que puede estar relacionado con momentos en que la anticoagulación esté en niveles subterapéuticos, pero también aparece muchas veces cuando el paciente está en rango terapéutico. Esto se demuestra de manera evidente en el estudio de Hutten *et al.*<sup>123</sup>, en el que se valoró la incidencia de recurrencia en pacientes con y sin cáncer, en relación a los niveles de INR en el momento del episodio de TEV, encontrándose que en pacientes con INR en rango terapéutico la incidencia de recurrencia fue de 18,9/100 pacientes-año en aquéllos con cáncer frente a 7,2/100 pacientes-año sin cáncer. De los datos de la literatura se desprende que el riesgo de recurrencia de TEV es 2-3 veces mayor en los pacientes con cáncer (21).

Una alternativa al empleo de TAO en la profilaxis secundaria del TEV es la utilización de HBPM. Existen varios estudios controlados que han evaluado su eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo en pacientes con TEV en comparación con el uso de TAO, en diferentes situaciones clínicas, siempre con resultados satisfactorios (22-31). Todos estos estudios confirman la eficacia y seguridad

**TABLA 2. Incidencia de recurrencia de TEV y hemorragias mayores en relación con los niveles de INR**

Tipo de episodio	Número de episodios/100 pacientes-año		
	Cáncer	No cáncer	Total
Recurrencia TEV:			
— INR ≤ 2,0	54,0	15,9	23,7
— INR 2,1 / 3,0	18,9	7,2	9,2
— INR ≥ 3,0	18,4	6,4	8,7
Hemorragias mayores:			
— INR ≤ 2,0	30,8	0,0	3,1
— INR 2,1 / 3,0	11,2	0,8	2,6
— INR ≥ 3,0	0,0	6,3	5,1

Modificada de Lee AYY (11).

del tratamiento a largo plazo con HBPM en la profilaxis secundaria de pacientes con TVP. Se han publicado dos metaanálisis que confirman que la administración de HBPM es tan eficaz y segura como el TAO, por lo que puede considerarse como una alternativa valorable en los pacientes en los que el TAO está contraindicado o su uso es problemático (31, 32).

De manera similar, en los últimos años se han realizado algunos ensayos clínicos comparando HBPM y TAO en la profilaxis secundaria del TEV en pacientes con cáncer. El primer trabajo (tabla 3) publicado fue el ensayo CANTHANOX, que comparó, tras un tratamiento inicial en todos los pacientes con enoxaparina durante un mínimo de 4 días, el uso de enoxaparina a dosis fijas frente a TAO durante tres meses, en 138 enfermos evaluables, con cáncer y un episodio agudo de TEV (33). Durante los tres meses de tratamiento la incidencia de recurrencia + hemorragias mayores fue del 21,1% con warfarina frente al 10,5% con enoxaparina ( $p = 0,09$ ). La mayoría de los episodios fueron hemorragias mayores, y en 6 casos del grupo tratado con warfarina la hemorragia fue la causa de la muerte. La mortalidad durante los tres meses de tratamiento fue del 22,7% con warfarina y 11,3% con HBPM ( $p = 0,07$ ). Los autores concluyen que el tratamiento con warfarina se asocia con un alto riesgo de hemorragias en pacientes con cáncer y TEV, y que la prevención secundaria con enoxaparina puede ser al menos tan eficaz y segura como el uso de TAO.

Posteriormente se publicó el ensayo CLOT, en el que se incluyó 676 pacientes con cáncer y TEV, que, tras un tratamiento inicial con dalteparina durante 5-7 días, fueron randomizados para recibir durante 6 meses TAO (INR 2,0-3,0) o dalteparina 200 UI/kg/día durante un mes seguido de 150 UI/kg/día durante los 5 meses siguientes (34). Durante los 6 meses de tratamiento, el 15,8% del grupo TAO y el 8% del grupo dalteparina presentaron recurrencia del TEV sintomática, confirmada por métodos objetivos ( $p = 0,002$ ). La incidencia de hemorragias mayores fue del 6% con HBPM y del 4% con TAO, mientras que la de cualquier tipo de hemorragias fue del 14% y 19%, y la mortalidad a los 6 meses del 39% y 41%, respectivamente. A la vista de estos resultados, se concluye que en pacientes con cáncer y TEV, el uso de dalteparina es más eficaz que el TAO, sin aumentar el riesgo de hemorragias.

TABLA 3. Estudios con HBPM en el tratamiento a largo plazo de pacientes con TEV y cáncer activo

Autor, año	Tipo y dosis HBPM	Tratamiento grupo control	Nº pacientes Control/HBPM	Recurrencia TVP [n/N (%)]		Total complicaciones hemorrágicas [n/N (%)]		Hemorragias mayores [n/N (%)]	
				Control	HBPM	Control	HBPM	Control	HBPM
Meyer <i>et al.</i> , 2002	Enoxaparina 1,5 mg/kg/día	Warfarina	75/71	3/75 (4,0)	2/71 (2,8)	—	—	12/75 (16,0)	5/71 (7,0) *
Lee <i>et al.</i> , 2003	Dalteparina 150-200 UI/kg/día	Anticoagulantes orales	336/336	53/336 (15,8)	27/336 (8,0) **	64/335 (19,1)	47/338 (13,9)	12/335 (3,6)	19/338 (5,6)
Hull <i>et al.</i> , 2003	Tinzaparina	Warfarina	87/80	10/87 (11,5)	5/80 (6,3) *	24/87 (27,6)	24/80 (30,0)	7/87 (8,0)	5/80 (6,3)
Deitcher <i>et al.</i> , 2003	Enoxaparina 1-1,5 mg/kg/día	Warfarina	29/59	3/29 (10,3)	3/59 (5,1)	—	—	—	—
Monreal <i>et al.</i> , 2004	Dalteparina 10.000 UI/día	—	-/203	—	18/203 (8,9)	—	27/203 (13,3)	—	11/203 (5,4)
<b>Total episodios/pacientes (%)</b>			<b>527/749</b>	<b>69/527 (13,1)</b>	<b>55/749 (7,3)</b>	<b>88/422 (20,8)</b>	<b>98/621 (15,8)</b>	<b>31/497 (6,2)</b>	<b>40/692 (5,8)</b>

\* p = 0,03; \*\* p = 0,002.

Hay otros dos estudios en los que se evaluó la eficacia de HBPM en la prevención secundaria del TEV en pacientes con cáncer. El primero es un análisis de un subgrupo de 167 pacientes con cáncer del estudio LITE que comparó el tratamiento durante tres meses con tinzaparina o HNF seguida de TAO (35). El segundo es el estudio ONCENOX, en el que 102 pacientes con cáncer activo y TEV sintomático, tratados inicialmente con enoxaparina, fueron randomizados para recibir enoxaparina o warfarina durante tres meses (36). En ambos estudios no existieron diferencias entre grupos en la incidencia de recurrencia ni en la de hemorragias, aunque en ambos el perfil de seguridad tenía una tendencia a ser mejor en el grupo de HBPM.

Finalmente, Monreal *et al.* han publicado recientemente los resultados de un estudio prospectivo observacional en 203 pacientes consecutivos con cáncer metastásico y TEV sintomático que fueron tratados con dosis terapéuticas de dalteparina durante 7 días, seguido de una dosis fija de 10.000 UI/día durante al menos 3 meses, encontrando una tasa de recurrencia del 8,9% y de hemorragias mayores del 5,4% (37). Concluyen que esta pauta de tratamiento, en condiciones habituales de práctica clínica, es eficaz y segura en los pacientes con cáncer metastásico y TEV sintomático.

A la vista de estos resultados, parece existir evidencia suficiente como para recomendar el uso de HBPM en lugar de TAO en la prevención secundaria del TEV en pacientes con cáncer, pudiendo pensarse que en el futuro éste será el tratamiento estándar en estos pacientes. Además, un análisis de la relación coste/eficacia sugiere que las HBPM tienen una mejor relación que el TAO para la profilaxis secundaria del TEV, especialmente en pacientes con alto riesgo de recurrencia, como sería el caso de los pacientes con cáncer (38).

Una cuestión, aún por resolver, es qué tratamiento anticoagulante administrar en aquellos pacientes que requieran tratamiento más allá de los primeros 6 meses. Aunque existen casos en la literatura de administración prolongada de HBPM, hay que tener en cuenta la posible aparición de efectos adversos como consecuencia de dicha administración prolongada, especialmente osteoporosis, así como la posibilidad de una menor adherencia al tratamiento debido a la necesidad de administrar el tratamiento mediante inyección subcutánea diaria.

En pacientes con cáncer que han sufrido un episodio de TEV se recomienda prolongar el tratamiento anticoagulante de manera indefinida, mientras la enfermedad permanezca activa (Grado 1C).

En cuanto a la duración de la profilaxis secundaria, no existen datos de ensayos clínicos que permitan asegurar cuál es el tiempo más adecuado de administración del tratamiento.

En un estudio prospectivo de cohortes, la presencia de cáncer se asociaba con un riesgo mayor, casi el doble, de recurrencia (4). Por ello, cabe plantearse que en estos pacientes el tratamiento anticoagulante quizás debería mantenerse durante períodos más prolongados que en la población general.

Diversos estudios en la población general han demostrado que la prolongación del tratamiento anticoagulante (generalmente con fármacos antagonistas de la vitamina K) se asocia con una menor incidencia de recurrencia trombótica mientras se mantiene dicho tratamiento. Por el contrario, este beneficio se ve contrarrestado, al menos en parte, por una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas. Además, el efecto protector desaparece tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, acercándose la incidencia acumulada de recurrencia a la observada en pacientes anticoagulados por períodos más limitados (39).

En consecuencia, y partiendo de la base de que el riesgo de recurrencia trombótica es mayor en aquellas situaciones en las que persiste un factor de riesgo, se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante en los pacientes con enfermedad neoplásica activa y mientras el paciente se encuentre recibiendo tratamiento antitumoral (40). Por supuesto, es imprescindible reevaluar periódicamente a los pacientes en esta situación, prestando especial atención al balance riesgo-beneficio individual asociado al mantenimiento del tratamiento anticoagulante.

### Tratamiento del TEV recurrente

En pacientes con cáncer que desarrollaron una recurrencia trombótica mientras seguían tratamiento anticoagulante oral (manteniendo INR dentro del rango terapéutico) cabe plantearse la

sustitución de la anticoagulación oral por tratamiento a largo plazo con HBPM (Grado 2C).

El tratamiento más adecuado para pacientes con cáncer que desarrollan una recurrencia del TEV mientras reciben tratamiento anticoagulante no está aclarado.

En pacientes que recibían TAO y el INR se encontraba por debajo del rango terapéutico pueden ser tratados nuevamente con HNF o HBPM durante unos pocos días y continuar el TAO asegurando valores de INR entre 2 y 3.

En aquellos pacientes que desarrollan una recurrencia trombótica mientras el INR permanecía dentro del rango terapéutico, cabe la posibilidad de continuar el TAO, pero aumentando el objetivo de INR hasta 3-3,5 o sustituir el TAO por HBPM. En un estudio sobre 32 pacientes con recurrencia del TEV mientras seguían TAO (20 de ellos eran pacientes con cáncer) y que recibieron tratamiento a largo plazo con HBPM (dalteparina), sólo hubo 3 casos de nueva recurrencia (una de ellas en un paciente con cáncer) (41). Una tercera posibilidad, compatible con las dos anteriores, es la colocación de un filtro en vena cava inferior. Esta actuación estaría especialmente indicada en pacientes con alto riesgo de embolismo pulmonar.

### Tratamiento anticoagulante en pacientes con cáncer y trombocitopenia

En pacientes con cáncer que precisan tratamiento anticoagulante por un episodio de TEV y presenten trombocitopenia puede plantearse la administración de dosis reducidas de HBPM. En aquellos pacientes con elevado riesgo hemorrágico, estaría indicado la colocación de un filtro en vena cava (Grado 2C).

Los pacientes con cáncer con frecuencia presentan trombocitopenia como consecuencia de los tratamientos administrados. En este contexto, la administración de tratamiento anticoagulante puede asociarse con un incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Las HBPM parecen mostrar un perfil de seguridad mejor que los anticoagulantes orales, entre otras cosas por la duración de su efec-

to y por la menor interacción con otros fármacos (42). En una serie de casos publicada recientemente, en pacientes con TEV que desarrollaron una trombocitopenia severa secundaria a la quimioterapia, la continuación del tratamiento anticoagulante con HBPM reduciendo la dosis de HBPM a niveles profilácticos no se asoció con un aumento en la incidencia de hemorragias mayores (43). Otro trabajo en 26 pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, mostraba que bajas dosis de HBPM pueden administrarse de manera segura en pacientes que mantengan una cifra de plaquetas por encima de  $20 \times 10^9/L$  (44).

Una vez más, en pacientes con alto riesgo hemorrágico que contraindica la continuación del tratamiento anticoagulante, la colocación de un filtro en vena cava inferior (temporal o definitivo) constituye una alternativa a tener en cuenta.

#### Tratamiento de la TVP asociada a catéter venoso central (TVP-CVC)

- En pacientes con cáncer que desarrollan una TVP asociada a CVC se recomienda la administración de un tratamiento inicial con HNF o HBPM (Grado 1C+).
- Para el tratamiento a largo plazo, se recomienda la administración de antagonistas de la vitamina K o HBPM (Grado 1C+).
- En casos seleccionados (bajo riesgo hemorrágico, síntomas de reciente aparición) se podría plantear la administración de tratamiento fibrinolítico (Grado 2C).
- En aquellos pacientes con contraindicación para el tratamiento anticoagulante se podría plantear la colocación de un filtro en vena cava superior (Grado 2C).
- En pacientes con TVP asociada a CVC en que el empleo del mismo sea necesario, y el catéter permanezca funcional, puede no ser necesario la retirada del CVC (Grado 2C).

Una de las posibles complicaciones derivadas del empleo de catéteres venosos centrales en los pacientes con cáncer es el desarrollo de una TVP-CVC. La incidencia de esta complicación en los distintos estudios publicados es muy variable, dependiendo, en gran

medida, de la prueba diagnóstica empleada para su valoración (flebografía sistemática, ecografía-doppler sistemática o ecografía en pacientes con sintomatología sugestiva de TVP-CVC) (tabla 4). Aunque la incidencia actual parece ser menor, como consecuencia de una mejor calidad de los materiales de los CVC, así como una mejor técnica de inserción, un reciente estudio prospectivo en CVC de larga duración encontró una incidencia de TVP-CVC sintomática superior al 5% y del 14% si se realizaba ecografía sistemática a todos los pacientes (45).

El papel de la administración de profilaxis antitrombótica con warfarina a dosis bajas o HBPM a estos pacientes continúa siendo motivo de debate en la actualidad debido a la discordancia en los resultados obtenidos en los distintos estudios (46).

En cuanto al tratamiento de una TVP-CVC establecida, el tratamiento de elección no ha sido claramente establecido. Entre las posibles opciones terapéuticas se incluyen anticoagulación, retirada del catéter, fibrinolisis, colocación de un filtro en vena cava superior y la trombectomía.

El tratamiento habitual consiste en la iniciación de tratamiento anticoagulante, si bien no existen estudios randomizados en el manejo de la TVP-CVC, por lo que, generalmente, se siguen las recomendaciones para el manejo de TVP de extremidades inferiores. Un reciente estudio prospectivo evaluó el papel de una HBPM (dalteparina 200 UI/kg/día) como tratamiento inicial ambulatorio en 46 pacientes con TVP de extremidad superior, de los cuales 16 te-

**TABLA 4. Incidencia de trombosis relacionada con catéter venoso central en pacientes con cáncer en función del método de diagnóstico**

Método diagnóstico	Número estudios	Número catéteres	Incidencia TVP-CVC		
			Número	%	Rango (%)
Clínico	39	9.671	496	5,12	0,3-26
Eco-Doppler	15	2.181	406	18,61	2-58
Flebografía	10	671	293	43,67	27,3-66

nían un CVC, con resultados positivos (tasa de recurrencia a las 12 semanas 2%) (47).

Tampoco existen estudios específicos que hayan evaluado el tratamiento a largo plazo en estos pacientes, si bien cabe pensar que al igual que ocurre con la TVP de extremidades inferiores, las HBPM ofrezcan ventajas sobre los anticoagulantes orales en los pacientes con cáncer y TVP asociada a CVC.

La duración óptima del tratamiento anticoagulante está sin determinar, aunque la recomendación actual es mantener el tratamiento al menos 6 meses, o indefinidamente mientras la neoplasia permanezca activa.

El papel de la fibrinólisis está sin clarificar, ya que no existen estudios randomizados (16). En un análisis retrospectivo de 95 pacientes con TVP de extremidades superiores se observó que la incidencia de complicaciones hemorrágicas era muy superior en aquellos que recibieron tratamiento fibrinolítico (hasta el 21% de los pacientes) (48). Además, no se encontraron diferencias significativas entre anticoagulación y fibrinólisis en la incidencia de recurrencia a largo plazo o desarrollo de síndrome posttrombótico. Por el contrario, el tratamiento fibrinolítico local con bajas dosis de t-PA o urokinasa está indicado en el tratamiento de la oclusión de la punta del catéter, por vainas de fibrina, que ocasionan una disfunción del mismo.

La retirada o no del catéter dependerá de la sintomatología del paciente, de la funcionalidad del catéter y de la necesidad del mismo para la administración del tratamiento, no existiendo criterios uniformes para tomar dicha decisión.

Por último, en pacientes con TVP-CVC y contraindicación para el tratamiento anticoagulante se ha utilizado con éxito los filtros en vena cava superior.

### **Tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos**

En pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos que desarrollan una EVOH severa debe iniciarse tratamiento con defibrotide (Grado 2C).

La enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) es un síndrome que se caracteriza por hepatomegalia dolorosa, retención hídrica, aumento de peso e ictericia, y que constituye una complicación asociada con la administración de dosis altas de quimioterapia y trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dado que se trata de un cuadro de diagnóstico eminentemente clínico, la incidencia tras un trasplante en la literatura es muy variable (10-60%) (49).

En la patogénesis de este síndrome cada vez parece más claro que el daño del endotelio vascular, bien directamente por los tratamientos de acondicionamiento o mediante la producción de diversas citocinas, es el paso crucial para su desarrollo. Recientemente, se ha propuesto el término de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) como alternativa a EVOH.

Entre los factores que se asocian con un mayor riesgo de EVOH destacan la edad avanzada, deterioro del estado general, neoplasia avanzada, trasplante alogénico frente a autotrasplante, la administración de acondicionamiento incluyendo busulfan o irradiación corporal total, o tratamiento previo con gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) (49).

Dada la potencial gravedad de este cuadro, y la escasez de terapia efectivas, la prevención de la EVOH adquiere una especial importancia. Dicha prevención incluye, por un lado, impedir posibles factores de riesgo evitando la administración de fármacos hepatotóxicos, ajustando la dosis de busulfan o fraccionando la irradiación corporal total. Entre las posibles medidas farmacológicas para la profilaxis de la EVOH se ha empleado con mayor o menor éxito el ácido ursodeoxicólico, esteroides, concentrados de antitrombina, HNF o la prostaglandina E1. Sin embargo, los resultados más prometedores (a la espera de estudios fase III) se han obtenido con el empleo de HBPM (50).

El tratamiento de soporte de la EVOH establecida incluye la restricción hidrosalina, la administración de diuréticos, analgesia, paracentesis evacuadora en caso de ascitis a tensión, así como las medidas necesarias para asegurar una adecuada ventilación.

En cuanto al tratamiento específico, ante el hallazgo de en las muestras de tejido hepático de pacientes con EVOH de depósitos de fibri-

na y microtrombos se ha propuesto la administración de tratamiento fibrinolítico con r-TPA y HNF concomitante. La evidencia existente en la literatura consiste en pequeñas series de casos, con una tasa de respuesta inferior al 30%, y con una considerable incidencia de hemorragias graves (49).

La administración de concentrados de antitrombina o de proteína C activada no ha mostrado eficacia en este síndrome.

El defibrotide es un oligonucleótido con acción moduladora de la respuesta al daño endotelial, con propiedades fibrinolíticas, anti-trombóticas y anti-isquémicas. En un estudio multicéntrico 88 pacientes con EVOH severa tratados con defibrotide (5-60 mg/kg/día) se observó una resolución completa del cuadro en el 36% de los pacientes sin complicaciones hemorrágicas severas ni otros efectos adversos graves asociados con el fármaco (51). A la espera de resultados de ensayos clínicos en curso, el defibrotide constituye en la actualidad la principal herramienta farmacológica para el tratamiento específico de la EVOH establecida. Además, se han comunicado resultados iniciales positivos empleando el fármaco como profilaxis de la EVOH.

En algunos casos de pacientes con EVOH se ha realizado con éxito un shunt transyugular intrahepático porto-sistémico (TIPS) o incluso un trasplante hepático.

### Tratamiento anticoagulante en pacientes con factores de riesgo persistentes y recidivas

#### *Duración del tratamiento anticoagulante*

- En pacientes que presenten dos o más episodios de TEV (confirmados por métodos objetivos), así como en pacientes con un episodio de TEV y presencia de un factor de riesgo persistente (por ejemplo cáncer) se recomienda tratamiento indefinido (Grado 2A).
- En los pacientes que reciban tratamiento anticoagulante con carácter indefinido el balance riesgo-beneficio de mantener dicho tratamiento debe ser evaluado de manera periódica (Grado 1C).

La duración del tratamiento anticoagulante depende en cada caso del balance entre el riesgo de recurrencia de TEV y el de complicaciones hemorrágicas, pero este balance varía en función de una serie de circunstancias, y ha sido y sigue siendo en la actualidad motivo de controversia y objeto de evaluación en diversos ensayos clínicos. Clásicamente se ha recomendado mantener el tratamiento anticoagulante durante 3 meses, basándose en los resultados de un análisis retrospectivo según el cual, en ausencia de tratamiento anticoagulante, el riesgo de recurrencia era elevado hasta 12 semanas después del episodio inicial (52).

En los últimos años se han realizado una serie de estudios prospectivos dirigidos específicamente a evaluar la eficacia del tratamiento anticoagulante en relación con su duración (tabla 5). El primero es un ensayo británico en el que pacientes con TEV fueron randomizados para ser anticoagulados durante 4 ó 12 semanas (53). La tasa de recurrencia de TEV era dos veces mayor en el grupo tratado durante 4 semanas. Además, era también más alta en los pacientes que no presentaban un factor de riesgo de TEV identificable que en los que tenían un factor de riesgo transitorio bien definido. Un hecho similar fue detectado en otro estudio, en el que enfermos con TVP recibían tratamiento anticoagulante durante 3 meses, y, mientras que aquéllos, con un factor de riesgo transitorio presentaron poca incidencia de recurrencia, los que tenían TVP idiopática alcanzaron casi el 25% de TEV recurrente durante un período de seguimiento de 2 años (54).

Schulman *et al.* publicaron los resultados de un estudio prospectivo, en pacientes que habían presentado un primer episodio de TEV que fueron randomizados para recibir TAO durante 6 semanas o 6 meses (55). La incidencia de episodios recurrentes de TEV durante los 6 primeros meses era significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con la pauta de larga duración. Sin embargo, entre los meses 7 y 24 la incidencia se mantenía en valores similares en ambos grupos. La tasa de recurrencia era mucho mayor en el subgrupo de pacientes con un factor de riesgo permanente o trombosis idiopática, independientemente del tiempo de duración del tratamiento.

Kearon *et al.* incluyeron en un estudio prospectivo pacientes con un primer episodio de TEV de origen idiopático que eran randomiza-

TABLA 5. Ensayos clínicos para valoración duración óptima del TAO en pacientes con TEV

Autor	Episodio tromboembólico	Duración TAO en meses (corto frente a largo)	Recurrencia [n/N (%)]			Hemorragias mayores [n/N (%)]			
			Pacientes incluidos	Corta duración	Larga duración	P	Corta duración	Larga duración	P
<i>Research Committee BTC, 1992</i>	Cualquiera	1 vs. 3	712	28/358 (8)	14/354 (4)	0,04	5/358 (1)	4/354 (1)	ns
<i>Schulman et al., 1995</i>	Primero	1,5 vs. 6	897	80/443 (18)	43/454 (9)	< 0,001	1/443 (0,2)	5/454 (1)	ns
<i>Levine et al., 1995</i>	< 3	1 vs. 3	207	12/104 (12)	7/103 (7)	0,03	0/104 (0)	1/103 (1)	ns
<i>Kearon et al., 1999</i>	Primero	3 vs. 24	162	17/83 (27)	1/79 (1)	< 0,001	0/83 (0)	3/79 (4)	ns
<i>Agnelli et al., 2001</i>	Primero	3 vs. 12	267	11/133 (8)	1/134 (1)	< 0,001	2/133 (2)	4/134 (3)	ns
<i>DOTAVK Study, 2001</i>	Primero	3 vs. 6	539	21/270 (8)	23/269 (9)	ns	5/270 (2)	7/269 (3)	ns
<i>Schulman et al., 1997</i>	Recurrente	6 vs. permanente	227	23/111 (21)	3/116 (3)	< 0,001	3/111 (3)	10/116 (9)	ns

dos para recibir TAO durante 3 ó 24 meses (56). El ensayo se detuvo al realizar un análisis intermedio tras 10 meses de seguimiento, cuando se habían incluido 162 pacientes, al comprobar que la incidencia de recurrencia de TEV era mucho más elevada en el grupo tratado sólo 3 meses.

El estudio de Agnelli *et al.*, que incluyó pacientes con TVP idiopática que eran tratados durante 3 ó 12 meses con TAO, hubo de ser detenido, en un análisis intermedio, cuando se habían incluido 267 pacientes, porque la incidencia de episodios recurrentes de TEV era significativamente mayor en el grupo tratado sólo durante 3 meses (57). El periodo de seguimiento de los enfermos fue de 2 años y, al final del segundo año, la tasa de recurrencia era casi similar entre ambos grupos (11,8% vs. 14,4%) y la suma de episodios de recurrencia y de complicaciones hemorrágicas mayores era del 20% en ambos grupos. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad o en las complicaciones hemorrágicas en ninguno de estos trabajos.

En todos los ensayos realizados en pacientes con un primer episodio de TEV se ha demostrado que la incidencia de recidiva de TEV era significativamente menor cuando se administraba tratamiento anticoagulante durante períodos largos, salvo en el estudio DOTAVK, en el que ambos regímenes de tratamiento tenían una eficacia similar (58).

Sin embargo, también se ha demostrado que en los 6-12 meses después de detener el tratamiento anticoagulante se produce un fenómeno de rebote, con un aumento claro de la incidencia de TEV recurrente (57, 59, 60). Este fenómeno se ha observado tras la administración de tratamiento anticoagulante durante 6-24 meses (55, 59, 60), de lo cual se infiere que prolongar el mismo simplemente retrasa la recurrencia del TEV hasta que el tratamiento se ha detenido, pero que no reduce el riesgo de recurrencia (61). Esto ha llevado a pensar que la prolongación del tratamiento durante más de 6-12 meses no disminuye el riesgo residual de recurrencia del TEV y aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas, sobre todo tras dos años de tratamiento, por lo que la duración prolongada debe reservarse para pacientes con un riesgo muy elevado de recurrencia.

Todos estos resultados apoyan la idea de que algunos enfermos, especialmente los que presentan trombosis idiopática (aunque también los que presentan factores de riesgo persistentes), se beneficiarían de una prolongación del tratamiento anticoagulante superior a tres meses. Parece evidente la necesidad de realizar nuevos estudios que permitan alcanzar conclusiones definitivas respecto a la duración adecuada del tratamiento anticoagulante en cada grupo de pacientes. La decisión final, además del balance entre recurrencia/complicaciones hemorrágicas mayores debe tener en cuenta la mortalidad total relacionada con ambos hechos, lo que permitiría conocer los años de tratamiento necesarios para prevenir un episodio mortal, según han propuesto Prins *et al.* (59). Estos autores, examinando los datos existentes, consideran que el riesgo de recurrencia es menor conforme transcurre el tiempo desde el episodio inicial, mientras que el de hemorragia se asocia con la edad del paciente.

En cuanto a los enfermos con TEV recurrente, Schulman *et al.* compararon la administración de TAO durante 6 meses, o de manera indefinida, con un período de seguimiento medio de 3,9 años (62). La tasa de recurrencia era significativamente menor entre los que recibieron tratamiento indefinido, mientras que la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores era superior en este grupo, pero sin diferencias significativas.

Quizás, en el momento actual, se podría seguir una pauta como la mostrada en la tabla 6. En los pacientes con un primer episodio

**TABLA 6. Duración del tratamiento anticoagulante en pacientes diagnosticados de TEV**

Situación	Duración del tratamiento
1. Primer episodio TEV	
— Factores de riesgo transitorios.	— 3 meses (o hasta desaparición factor de riesgo).
— Factores de riesgo continuos.	— Indefinido.
— Trombofilia.	— 6-12 meses (¿permanente en déficit de ATIII., proteína C y proteína S, homocigotos factor V Leiden y anticuerpos antifosfolípido?)
— Trombosis idiopática.	— 6-12 meses.
2. Dos o más episodios TEV.	— Indefinido.

de TEV y factores de riesgo transitorio bastaría con 3 meses de tratamiento, o hasta que desapareciese el factor de riesgo concreto. Aquellos enfermos con factores de riesgo permanentes, principalmente cáncer metastásico, recibirían tratamiento indefinido. Los pacientes con un primer episodio de TEV idiopático o con trombofilia deberían ser tratados durante un período mínimo de 6-12 meses, aunque quizá sea necesario mantener tratamiento indefinido en algunos tipos de trombofilia congénita y en pacientes con anticuerpos antifosfolípido. Por último, cuando los enfermos con TEV idiopático o diagnosticados de trombofilia tienen recurrencia del TEV el tratamiento debe mantenerse de manera indefinida.

Recientemente se ha sugerido que la presencia de trombosis residual objetivada mediante ecografía-doppler o la persistencia de valores elevados de dímero-D al finalizar el tratamiento anticoagulante constituyen importantes factores predictivos de recurrencia trombótica (63, 64), por lo que es posible que estos factores sean incluidos próximamente en los algoritmos para la toma de decisiones acerca de la duración del tratamiento anticoagulante.

Lo que parece evidente es la necesidad de individualizar la duración del tratamiento anticoagulante en cada paciente, en función de sus circunstancias y de los factores de riesgo que presenten. Además, aquellos pacientes que reciban tratamiento anticoagulante indefinido deberán ser evaluados periódicamente sobre la relación riesgo-beneficio de continuar dicho tratamiento (16).

### Intensidad del tratamiento anticoagulante

En los pacientes que reciban tratamiento anticoagulante oral como tratamiento del TEV, independientemente de la duración, se recomienda mantener un INR entre 2 y 3 (Grado 1A).

Dado que la prolongación implica un riesgo de complicaciones hemorrágicas, sobre todo a partir del segundo año de tratamiento, una alternativa razonable sería disminuir la intensidad de la anticoagulación, probablemente después de un período de seis meses de dar dosis completas.

Sólo existía un ensayo clínico antiguo en el que se randomizaron 96 pacientes para comparar dos intensidades de anticoagulación,

encontrando que la administración de dosis bajas era tan eficaz como la de dosis más altas (2% de recurrencia en ambos grupos), mientras que la incidencia de complicaciones hemorrágicas era del 4% en el grupo de dosis bajas frente al 22% con las dosis más elevadas ( $p = 0,015$ ) (65).

Más recientemente, un pequeño estudio piloto randomizó 101 pacientes, a los que se administró tratamiento con anticoagulantes orales para mantener un INR entre 1,4-2,0 o entre 2,0-3,0. La incidencia de recurrencia fue del 4% en el grupo que recibió tratamiento de baja intensidad frente al 0% en el de intensidad alta, mientras que hubo un 2% de hemorragias mayores en este último grupo y 0% en los tratados con baja intensidad de anticoagulación, sin diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que los autores concluyen que una anticoagulación a dosis bajas puede ser tan eficaz en la prevención de la recurrencia como el tratamiento convencional (66). Resultados similares se obtuvieron, con un régimen de tratamiento similar, en otro pequeño estudio, no prospectivo, en 40 pacientes con trombofilia o episodios recurrentes de TEV, en los que tras una mediana de seguimiento de 36 meses no hubo episodios de recurrencia ni de hemorragias mayores, y sólo cuatro pacientes presentaron hemorragias menores (67).

Muy recientemente dos nuevos estudios mucho más amplios han venido a aportar alguna luz en este campo. El primero es el ensayo PREVENT, en el que se incluyeron 508 pacientes con TEV idiopático que habían sido tratados con anticoagulantes orales a dosis convencional durante una mediana de 6,5 meses (68). Los enfermos eran randomizados para continuar tratamiento con placebo o anticoagulantes orales a dosis bajas (INR de 1,5-2,0). La media de duración del seguimiento tras la randomización fue 2,1 años, con un máximo de 4,3 años. La incidencia de recurrencia de TEV fue de 7,2/100 personas-año en el grupo placebo, en comparación con 2,6/100 personas-año en el grupo tratado (*hazard ratio* 0,36; 95% IC 0,19 a 0,67;  $p < 0,001$ ). La tasa de complicaciones hemorrágicas mayores fue de 0,4 y 0,9/100 personas-año en ambos grupos ( $p = 0,25$ ), mientras que la de hemorragias menores fue de 6,7 y 12,8/100 personas-año, con un aumento significativo en el grupo tratado ( $p = 0,002$ ). Los autores concluyen que el tratamiento con warfarina a dosis bajas es altamente eficaz en la prevención de la

recurrencia del TEV, sin un aumento clínicamente importante del riesgo hemorrágico.

Sin embargo, en otro ensayo amplio y randomizado, Kearon *et al.* incluyeron 738 pacientes que habían recibido tratamiento con warfarina durante un mínimo de tres meses, y entonces fueron randomizados para continuar tratamiento con warfarina a dosis suficientes para mantener un INR entre 2,0-3,0 (intensidad convencional) o un INR entre 1,5-1,9 (intensidad baja) (69). La media de duración del seguimiento fue de 2,4 años en ambos grupos. La incidencia de episodios recurrentes de TEV fue de 1,9 y 0,7/100 pacientes-año, respectivamente, en los grupos de intensidad baja y convencional (*hazard ratio* 2,8; 95% IC 1,1 a 7,0;  $p = 0,03$ ), mientras que la incidencia de hemorragias mayores fue de 1,1 y 0,9/100 pacientes-año y la de hemorragias totales de 4,9 y 3,7/100 pacientes-año, en ambos casos sin diferencias significativas, y la mortalidad de 1,9 y 0,9/100 pacientes-año (*hazard ratio* 2,1; 95% IC 0,9 a 4,8;  $p = 0,09$ ). Ante estos resultados los autores concluyen que el tratamiento convencional es más efectivo que el uso de warfarina a dosis bajas para la prevención de la recurrencia del TEV, sin que las dosis bajas de warfarina reduzcan el riesgo de hemorragias clínicamente importantes.

A la vista de estos resultados contradictorios parece necesario realizar nuevos estudios antes de poder emitir algún tipo de conclusión definitiva. Lo cierto es que los resultados del grupo que recibió anticoagulantes orales en el trabajo de Ridker *et al.*, en cuanto a tasa de recurrencia y hemorragias mayores, son muy similares a los obtenidos por Kearon *et al.* en el grupo que recibió la dosis baja de anticoagulantes orales. Dado que en el trabajo de Kearon *et al.* las dosis convencionales de warfarina (INR de 2,0-3,0) son más eficaces e igual de seguras que las dosis reducidas (INR de 1,5-2,0), parece que en la actualidad siguen siendo las dosis convencionales las más adecuadas durante la prevención secundaria del TEV.

## Bibliografía

1. Lecumberri R, Feliu J, Rocha E. Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer. Med Clin (Barc) 2006 (en prensa).

2. Falanga A, Rickles FR. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001; 102: 215-24.
3. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
4. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
5. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-62.
6. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
7. Sorensen HT, Mellemjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
8. Rocha E, Martínez-González MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica* 2000; 85: 935-42.
9. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, Van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-7.
10. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-81.
11. Lee AYY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol* 2004; 128: 291-302.
12. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al., for the Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 191-202.
13. Ageno W, Grimwood R, Limbiati S, Dentali F, Steidl L, Wells PS. Home-treatment of deep vein thrombosis in patients with cancer. *Haematologica* 2005; 90: 220-4.

14. Janssen MC, Wollersheim H, Schultze-Kool LJ, Thien T. Local and systemic thrombolytic therapy for acute deep venous thrombosis. *Neth J Med* 2005; 63: 81-90.
15. Meneveau N, Ming LP, Seronde MF, Mersin N, Schiele F, Caulfield F, et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 2003; 24: 1447-54.
16. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; 126: 401S-28S.
17. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
18. Wallace MJ, Jean JL, Gupta S, Eapen GA, Johnson MM, Ahrar K, et al. Use of inferior vena caval filters and survival in patients with Malignancy. *Cancer* 2004; 101: 1902-7.
19. Ichnat DM, Mills JL, Hughes JD, Gentile AT, Berman SS, Westerband A. Treatment of patients with venous thromboembolism and malignant disease: should vena cava filter placement be routine? *J Vasc Surg* 1998; 28: 800-7.
20. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-83.
21. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 1-17-1-21.
22. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low-molecular-weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 191-7.
23. Monreal M, Lafoz E, Olive A, Del Río L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7-11.
24. Das SK, Cohen AT, Edmonson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996; 20: 521-7.

25. Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Nosczyk W, Bielwicz M, Witkiewicz W, Filipecki S, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 26-31.
26. Gonzales-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, Pérez JL, Fernández L, Agúndez I, et al. Venographic comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1999; 30: 283-92.
27. Veiga F, Escribá A, Maluenda MP, López Rubio M, Margalet I, Lezana A, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost* 2000; 84: 559-64.
28. López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblaz M, Martínez RVT, Lozano G, Romera A. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2001; 33: 77-90.
29. Hull RD, Pineo GF, Mah AF, Brant RF, for the LITE Study Investigators. Home-lite: safety and efficacy results for a study investigating the long term out-of-hospital treatment of patients with proximal venous thrombosis using subcutaneous low-molecular-weight heparin versus warfarin. *Thromb Haemost* 2001; (suppl): OC1647 (abstract).
30. Kakkar VV, Gebeska M, Kadziola Z, Roach C, Saba N, Manning A. Objective assessment of acute and long term treatment with unfractionated heparin and low molecular weight heparin in acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 764-80.
31. Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2003; 89: 953-8.
32. Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low molecular weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2001; 111: 130-9.
33. Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1906-13.
34. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the

- secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. A randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
35. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AJ, Prins M, et al., for the Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
36. Hull R, Pineo GF, Mah AF, Brant RF for the LITE Investigators. A randomized trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months vs. intravenous heparin followed by warfarin sodium in patients with current cancer. *J Thromb Haemost* 2003; 1: P 373 (abstract).
37. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas J, Lyons RM, Cort S. Secondary prevention of venous thromboembolic events (VTE) in patients with active malignancy: a randomized study of enoxaparin sodium alone vs. initial enoxaparin sodium followed by warfarin for a 180-day period. *J Thromb Haemost* 2003; 1: OC 194 (abstract).
38. Monreal M, Zacharski L, Jiménez JA, Roncalés J, Vilaseca B. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1311-5.
39. Lecumberri R, Feliu J, Rocha E. Nuevas estrategias en la prevención secundaria del tromboembolismo venoso. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 748-55.
40. Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood* 2005; 106: 4027-33.
41. Luk C, Wells PS, Anderson D, Kovacs MJ. Extended outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of recurrent venous thromboembolism despite warfarin therapy. *Am J Med* 2001; 111: 270-3.
42. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest* 2004; 126: 188S-203S.
43. Herishanu Y, Misgav M, Kirgner I, Ben-Tal O, Eldor A, Naparstek E. Enoxaparin can be used safely in patients with severe thrombocytopenia due to intensive chemotherapy regimens. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1407-11.
44. Ibrahim RB, Peres E, Dansey R, Abidi MH, Abella EM, Gumma MM, et al. Safety of low-dose low-molecular-weight-heparins in thrombocyto-

penic stem cell transplantation patients: a case series and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1071-7.

45. Feliu J, Lecumberri R, Jiménez R, Cantalapiedra A, Zuazu I, García Frade J, et al. Incidencia de trombosis venosa asociada a catéter venoso central (TVP-CVC) en pacientes con cáncer: estudio multicéntrico prospectivo. *Haematologica* 2005; 90 (Extr. 2): 137 (abstract).

46. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3665-75.

47. Savage KJ, Wells PS, Schulz V, Goudie D, Morrow B, Cruickshank M, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1008-10.

48. Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Minar E. Treatment of subclavian-axillary vein thrombosis: long-term outcome of anticoagulation versus systemic thrombolysis. *Thromb Res* 2002; 108: 279-85.

49. Wadleigh M, Ho V, Momtaz P, Richardson P. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 451-62.

50. Attal M, Hughes F, Rubie H. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood* 1992; 79: 2834-40.

51. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood* 2002; 100: 4337-43.

52. Coon WW, Willis PW. Recurrence of venous thromboembolism. *Surgery* 1973; 73: 823-7.

53. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimal duration of anticoagulation for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873-6.

54. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-33.

55. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-5.

56. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs M, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-7.

57. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al., for the Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.

58. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al., for the Investigators of the «Durée Optimale Traitement antiVitamines K» (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453-60.

59. Prins MH, Hutten BA, Koopman MMW, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 892-8.

60. Van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1285-93.

61. Buller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis with warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 702-4.

62. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-8.

63. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-60.

64. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica* 2005; 90: 713-5.

65. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-81.

66. Klein KL, Berdeaux DH, Milhollen JD, Hilden JT, Obernuefemann NJ, Koch MA, et al. Equal effectiveness of very-low-intensity anticoagulation and standard low-intensity anticoagulation: a pilot study. *South Med J* 1995; 88: 1136-9.

67. Svenson P, Södermark A, Schulman S. Experiences of a low-intensity anticoagulation regimen for extended secondary prevention of venous thromboembolism. *Haematol J* 2002; 3: 311-4.

68. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al., for the PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34.

69. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al., for the Extended Low-intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolism Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9.

## TROMBOFILIAS. DESCRIPCIÓN, PROFILAXIS

### Y TRATAMIENTO

DR. JOSÉ MATEO ARRANZ

*Unidad de Trombosis y Hemostasia.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona*

El tromboembolismo venoso (TEV) es un trastorno frecuente con una incidencia de 1-2 nuevos casos por mil individuos al año (1, 2). Entre el 1% y el 2% fallecen de embolia pulmonar y sobre el 35% sufren secuelas como el síndrome postflebítico. Es por ello importante identificar los pacientes de alto riesgo con una alteración que predisponga a presentar trombosis. Los términos hipercoagulabilidad o trombofilia se refieren a situaciones en las que están presentes factores de riesgo constitucionales o adquiridos de trombosis (3).

La trombofilia hereditaria se asocia con riesgo elevado de trombosis, en especial trombosis venosa. En 1856, Virchow postuló que la trombosis podría ser debida a *cambios en la composición de la sangre*, pero no fue hasta 1965 cuando Egeberg publicó el primer caso de deficiencia de antitrombina hereditario (4). En los años ochenta se describieron las deficiencias de proteína C y S, y posteriormente las mutaciones factor V Leiden, G20210A del gen de la protrombina (5). Otras alteraciones implicadas en trombofilia son: la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y los niveles elevados de factor VIII, y la hiperhomocisteinemia. Estas alteraciones predisponentes no causan enfermedad de manera continua, sino que debilitan la capacidad de hacer frente a fluctuaciones inducidas por interacciones con el ambiente. Clásicamente, se consideraba que los pacientes con trombofilia iniciaban los problemas trombóticos en edad joven, presentaban frecuentes recurrencias, con historia familiar importante, la trombosis aparecía en localizaciones poco habituales y presentaba una severidad desproporcionada al estímulo causal. Existen pacientes en los que la clínica es muy agresiva y sin tratamiento sufren múltiples episodios, pero lo más frecuente es que la clínica sea episódica, con largos períodos libres de

síntomas. Esta discontinuidad sugiere que hay algún estímulo desencadenante de cada episodio, bien directo o que causa una disminución de la resistencia antitrombótica intrínseca del individuo, o combinación de ambas situaciones. La presentación episódica hace pensar que sería útil disponer de alguna estrategia profiláctica a largo plazo en pacientes con trombofilia. Un problema importante es que en pacientes con trombosis se desconoce todavía cuál es la duración óptima del tratamiento anticoagulante. En pacientes con trombofilia existe aún menos información, y no hay ensayos clínicos controlados en este grupo de pacientes. Además, el análisis clínico de la trombofilia se complica debido a que existen multitud de factores como la edad, el sexo, las neoplasias u otras situaciones que concurren en estos pacientes trombofílicos, que dificultan el análisis del peso real de la trombofilia biológica en el riesgo de trombosis. Esto hace que en muchas situaciones, los niveles de evidencia sobre las recomendaciones o la práctica habitual no sean muy robustos.

## Alteraciones biológicas causantes de trombofilia

En la tabla 1 se muestran las alteraciones biológicas causantes de trombofilia.

### Deficiencia de antitrombina (6)

La antitrombina es una glicoproteína plasmática de 58 kDa, de síntesis hepática. Es el inhibidor más importante de la trombina y de los factores Xa, IXa y XIa, mediante la formación de un complejo irreversible. El déficit es poco frecuente en nuestro medio (0,5% de pacientes con trombosis) (7). La herencia es autosómica dominante, y los heterocigotos tienen niveles de alrededor de la mitad de lo normal. No se conocen homocigotos, por lo que se asume que son incompatibles con la vida. Hay 2 tipos de déficit: tipo I, en el que la proteína está disminuida pero es normofuncionante (es el más frecuente y el que tiene más riesgo trombótico) y el tipo II, en el que la proteína está en cantidad normal, pero es disfuncional. El tipo II se subdivide en IIa (alteración del centro activo y de la zona de unión a la heparina), IIb (alteración del centro activo) o IIc (alteración del

**TABLA 1. Factores biológicos de trombofilia**

- *Factores hereditarios*
  - Déficit de antitrombina.
  - Déficit de proteína C.
  - Déficit de proteína S.
  - Resistencia a la PCa / Factor V Leiden.
  - Mutación PTG20210A.
  - Mutación F12 C46T.
  - Mutaciones ZPI.
  - Disfibrinogenemia.
  - Grupo sanguíneo ABO.
- *Factores con componente hereditario y adquirido (contribución relativa no establecida)*
  - Hiperhomocisteinemia.
  - Elevación del Factor VIII.
  - Elevación del fibrinógeno.
- *Factores adquiridos*
  - Anticoagulante lúpico. Anticuerpos antifosfolípido.
  - Déficit de antitrombina adquirido: síndrome nefrótico, enteropatías, pierde-proteínas, asparginasa.
  - RPCA adquirida: embarazo, ac lúpico.
  - Aumento de PAI-1, fibrinógeno.

centro de unión a la heparina). Este último tipo no suele cursar con trombosis. Puede haber deficiencias adquiridas por defecto de síntesis (insuficiencia hepática) o por pérdidas excesivas (síndrome nefrótico, enteropatías con pérdida de proteínas).

Clínicamente produce trombosis en edades tempranas de la vida. A los 25-35 años, el 50% de los afectados han presentado algún episodio de trombosis. Se estima un riesgo de unas 20-50 veces superior a los individuos sin déficit. Las situaciones que por sí presentan riesgo trombótico, como la cirugía, el embarazo, la ingestión de anticonceptivos orales u otras, son especialmente peligrosas en los pacientes con deficiencia de antitrombina. Los episodios fatales (embolia pulmonar masiva, trombosis venosa mesentérica, etc.) son especialmente frecuentes en esta deficiencia. Raramente pueden presentarse trombosis arteriales. Las heparinas actúan potenciando el efecto inhibitor de la antitrombina sobre la trombina y el factor Xa principalmente. El pentasacárido fondaparinux, con efecto anti-Xa puro también precisa antitrombina para ejercer su efecto

to. Dado que los pacientes con déficit pueden presentar resistencia biológica o clínica al tratamiento con heparina, se recomienda la administración de concentrados de antitrombina mientras reciban heparina. Esto está basado en la lógica del tratamiento sustitutivo, ya que no hay estudios clínicos controlados con concentrados de antitrombina. Lo ideal es ajustar la dosis para mantener unos niveles de antitrombina funcional por encima del 80% (nivel inferior de la normalidad). En la práctica se suele empezar con una dosis de 50 UI/kg seguida de unas 1.000 UI cada 24-48 horas. No existen estudios controlados, ya que es una patología poco frecuente. Existen datos de controles históricos tratados sólo con heparina sin diferencias significativas en eficacia respecto a los tratados además con antitrombina. Aunque existe un retraso en alcanzar niveles terapéuticos y las dosis de heparina son más altas. Por ello, se recomienda suplir con concentrados de antitrombina para normalizar los niveles y así el paciente puede recibir heparina como si no tuviera la deficiencia.

El déficit de antitrombina es el que produce mayor riesgo de trombosis y probablemente mayor mortalidad por tromboembolismo pulmonar en edad joven, por lo que la postura más recomendada es realizar profilaxis secundaria con AVKs indefinidamente (INR 2-3) a partir del primer episodio.

Existen anticoagulantes que no dependen de la trombina (inhibidores directos), pero no hay experiencia de su uso en estos pacientes.

### Deficiencia de proteína C (8-10)

La proteína C es un glicoproteína plasmática de 62 kDa, de síntesis hepática dependiente de la vitamina K. Se activa tras la unión de la trombina a la trombomodulina. Así, la trombina pierde su efecto procoagulante, y se constituye en el paso inicial de activación de la vía de la proteína C. La proteína C activada es responsable de la inactivación de los factores Va y VIIIa. Para ello, requiere la unión a la proteína S. Esta reacción se produce en la superficie de las plaquetas y en el endotelio. En el endotelio hay un receptor específico de la proteína C activada, el EPCR, que aumenta su eficiencia. El déficit de proteína C se hereda de forma autosómica domi-

nante. Los pacientes heterocigotos presentan una tendencia a presentar trombofilia fundamentalmente venosa. Los homocigotos son extraordinariamente infrecuentes y presentan una clínica trombotica muy grave, la *purpura fulminans* neonatal, con trombosis de vasos de mediano y pequeño calibre y con necrosis cutánea. Los pacientes suelen mostrar ceguera y hemorragias cerebrales al nacer. Se trata con concentrados de proteína C humana plasmática para corregir el déficit.

La frecuencia del déficit heterocigoto es de alrededor del 3,2% de los pacientes con trombosis (7). La mayoría son deficiencias tipo I, con proteína normal pero disminuida, aunque hay casos con nivel de proteína normal pero disfuncionante (déficit tipo II). La edad media de presentación oscila entre 40-50 años. Se considera que el riesgo de trombosis es de unas 8-10 veces superior a los individuos sin déficit. Además de la clínica trombotica más usual, como peculiaridades clínicas de esta deficiencia destacan la mayor frecuencia de trombosis durante el puerperio (11), y que al iniciar el tratamiento con antivitaminas K se puede producir un cuadro de necrosis cutánea debido a que en los primeros dos días se produce un estado de hipercoagulabilidad por descenso brusco de los niveles de proteína C y S, mientras el descenso de la protrombina (el más tardío) se produce hacia el 3.<sup>er</sup>-5.<sup>o</sup> día. Estos individuos también muestran un mayor riesgo de recidiva trombotica en los cambios de heparina a antivitaminas K.

### Proteína S (12, 13)

La proteína S es una glicoproteína plasmática de 70 kDa con síntesis dependiente de vitamina K. Es sintetizada en el hígado, en el endotelio, en los megacariocitos y células de Leydig del testículo. Es cofactor de la proteína C activada en la degradación de los factores Va y VIIIa. Circula libre en plasma (40%) o unida al C4bBP (60%). La PS libre es la forma activa. Se cree que también podría producir una inhibición directa del complejo Xasa (IXa-VIIIa) y protrombinasa (Xa-Va), independiente de la unión al C4bBP. Las deficiencias de proteína S se clasifican en tipo I (disminución de proteína S total, libre y funcional), tipo II (anomalía funcional) y tipo III (proteína S total normal y libre y funcional disminuidas). El tipo II no corresponde a una anomalía en la proteína S, sino a la

existencia de resistencia a la proteína C activada, causada mayoritariamente por mutaciones en el factor V (Leiden, Cambridge o Hong Kong), o por presencia de anticoagulante lúpico. La frecuencia de los déficit tipo I y III en nuestro medio es del 7,3%. La edad en la que suele presentarse la primera trombosis es menor en el tipo I (entre 30-35 años) que en el tipo III (50-55 años). La estimación del riesgo trombótico no está bien establecida. Como peculiaridades clínicas, comparte con la deficiencia en proteína C una mayor tendencia a producir trombosis en el puerperio y un mayor riesgo de favorecer la necrosis cutánea por fármacos antagonistas de la vitamina K. También los pacientes deficientes tienen mayor riesgo de recidiva de trombosis en los cambios de heparina a antagonistas de la vitamina K. Aunque más raramente que en el déficit de proteína C homocigoto, se han descrito deficiencias homocigotas de proteína S que cursan con *purpura fulminans* neonatal.

#### Mutación factor V Leiden (14-16)

El factor V es una glicoproteína plasmática de 300.000 kDa, de síntesis hepática. Se activa por la trombina y es el cofactor del factor Xa en el complejo protrombinasa (Xa-Va). La proteína C activada inactiva el FVa en las Arg 506, 306 y 679. En 1994, se descubrió que la mutación puntual en 1.691 G → A, produce una variante del factor V en el que la Arg 506 está sustituida por una glutamina. Esto hace que sea más resistente a la degradación por la proteína C activada. Esta mutación es la causa más frecuente del fenómeno plasmático de la resistencia a la proteína C activada. El riesgo trombótico en heterocigotos se estima en 7 veces superior que en individuos sin mutación y en los homocigotos 10 veces más que heterocigotos. Como peculiaridad clínica destaca porque está relacionada con un mayor riesgo de trombosis asociada al uso de anticonceptivos orales (unas 30 veces más riesgo). También parece existir una incidencia menor a la esperada de embolia pulmonar secundaria a la trombosis venosa. La prevalencia de la mutación factor V Leiden en población general es del 3,0%. En pacientes con trombosis es de alrededor del 12,8% (17). La edad de primera trombosis suele ser alrededor de los 35-40 años. Existen otras dos mutaciones en el mismo gen que causan el cambio de la

Arg 306 por glutamina. Son las mutaciones Factor V Cambridge y Hong Kong. También producen resistencia a la proteína C activada, aunque su papel en trombofilia no está bien establecido, ya que son muy poco frecuentes. La resistencia a la proteína C activada puede observarse de manera adquirida en individuos con niveles altos de factor VIII, pacientes con anticoagulante lúpico y mujeres embarazadas.

#### Mutación G20210A del gen de la protrombina (18)

Se trata de una transición G → A en la posición 20210 (último nucleótido de la región 3'UT) que produce una variante en la zona del promotor del gen de la protrombina. Aunque no ocasiona ninguna alteración estructural de la molécula de protrombina, sí produce un aumento en sus niveles. En modelos experimentales, se ha demostrado una mayor generación de trombina a medida que aumenta la concentración de protrombina. Su frecuencia en nuestro medio en pacientes con trombosis oscila entre el 6,2% y el 17,2% (18, 19). En individuos sanos, la prevalencia de esta mutación en nuestro medio es del 3,0-6,2%. Debido a su frecuencia, los homocigotos son relativamente comunes (20). La clínica es similar a la de otras anomalías. La edad de presentación suele ser de entre 45 y 50 años. El riesgo de trombosis se calcula entre 2 y 3 veces superior a los no afectados. Como peculiaridades clínicas cabe destacar una mayor prevalencia de la esperada en pacientes con trombosis de los senos venosos intracraneales y también un mayor riesgo de trombosis relacionada con anticonceptivos orales (21, 22).

#### Mutación C46T en el gen del factor XII

El factor XII es una serinproteasa del sistema de contacto que interviene en los sistemas de coagulación y fibrinólisis. La función del factor XII es controvertida, ya que si bien su deficiencia causa un alargamiento asintomático del APTT, en pacientes deficientes se han comunicado problemas trombóticos. Debido a que el polimorfismo C46T en el gen del factor XII influye los niveles plasmáticos del factor XII se ha estudiado su papel en pacientes con TEV (23). En un estudio se ha encontrado que la prevalencia de homocigotos T/T en población control fue del 2,0% y en pacien-

tes del 6,0%, con un incremento en el riesgo de trombosis venosa (OR 4,82; 95% IC 1,5-15,6) (24).

### Aumento de factor VIII

El factor VIII es un crucial cofactor del factor IXa en la activación del factor X. Los niveles elevados de factor VIII se han asociado a incremento de riesgo de trombosis venosa (25, 26). Los pacientes con niveles por encima del percentil 90 de la población normal, muestran un incremento del riesgo de trombosis entre 3 y 5 veces. También el riesgo de recurrencias está incrementado en pacientes con niveles elevados de factor VIII (26, 27). Los niveles de factor VIII suelen ser estables en el tiempo, y hoy en día se acepta que puede subyacer una base genética. En algunos pacientes puede aumentar de manera adquirida (enfermedades inflamatorias, hepatopatías, embarazo).

### Grupo sanguíneo ABO

Los grupos sanguíneos del sistema ABO se han venido relacionando con el riesgo cardiovascular desde hace más de 20 años. Se había relacionado este incremento de riesgo con el incremento de factor VIII y factor von Willebrand. En recientes estudios se ha observado que los individuos con grupos sanguíneo no-O presentan un aumento de riesgo de trombosis de 2,6 veces respecto al grupo O. Probablemente, sea el alelo A<sub>1</sub> el responsable de este incremento de riesgo (26). Este incremento de riesgo es independiente de los niveles de factor VIII y de factor von Willebrand.

### Anomalías combinadas

Las deficiencias de antitrombina, proteína C o S son infrecuentes, pero existen otras anomalías más frecuentes, como las mutaciones factor V Leiden y PT20210A, lo que hace que sea probable encontrar defectos combinados. Los pacientes con anomalías combinadas muestran una clínica más precoz y severa (28-30). Es previsible que en los próximos años aparezcan más anomalías causantes de trombofilia, por lo que la asociación de más de una alteración en un mismo paciente será un hecho cada vez más frecuente. Esta idea abunda en la reciente visión de la trombofilia como una enfer-

medad compleja multifactorial, determinada por una base poligénica, por el ambiente y por la interacción entre ambos.

### Otros candidatos (5)

Un gran número de alteraciones genéticas han sido implicadas en el riesgo de trombosis en familias con trombofilia. En la mayoría de los casos corresponden a observaciones aisladas. La disfibrinogenemia, que suele ser asintomática, en raras ocasiones produce manifestaciones hemorrágicas, y algunas veces se ha asociado a trombosis arterial o venosa. La herencia puede ser recesiva o dominante. La relación entre el defecto de la molécula de fibrinógeno y la trombofilia no está bien establecida. Se ha postulado una mayor resistencia a la fibrinólisis de la fibrina formada a partir de estos fibrinógenos. En todo caso, su prevalencia es muy baja en población trombótica (0,1-0,8%). Como componente de la vía de la proteína C, la trombomodulina es otra proteína candidata a presentar alteraciones causantes de trombofilia. Al ser una membrana unida al endotelio, aunque puede medirse en plasma en situaciones de daño endotelial, hoy en día el único abordaje es el estudio genético. Aunque existen mutaciones en el gen de la trombomodulina, no está muy claro su papel en trombofilia, y en todo caso son muy poco frecuentes. Recientemente, se han identificado mutaciones en el inhibidor de proteasas dependiente de la proteína Z (ZPI) que pueden incrementar el riesgo de TEV (31).

Era conocido que la hiperhomocisteinemia severa que presentaban los niños con hiperhomocistinuria cursaba con trombosis arteriales y venosas de manera precoz. La hiperhomocisteinemia moderada se ha encontrado más frecuentemente en pacientes con trombosis, entre el 10 y 16% (32, 33). Las alteraciones enzimáticas implicadas en la hiperhomocisteinemia grave son la deficiencia cistationina- sintetasa y la deficiencia homocigota de la metilentetrahidrofolato reductasa. La mutación C677T causaría una forma termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa que sería responsable, en su forma homocigota (T/T), de la mayoría de los casos con hiperhomocisteinemia moderada.

Existen otras anomalías que se han encontrado en pacientes o familias con trombofilia, pero su papel causal no está establecido. Se

trata de alteraciones del plasminógeno cuantitativas o cualitativas, niveles elevados de glicoproteína rica en histidina (HRG), o la deficiencia del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). También se ha explorado la deficiencia de cofactor-II de la heparina y la deficiencia de  $\alpha_2$ -glicoproteína-I, sin llegar a resultados concluyentes. Se han identificado polimorfismos del gen del factor XIII que podrían tener un papel protector, al producir un factor XIIIa con una menor eficiencia catalítica. Existe algún estudio en el que se sugiere que los niveles elevados de factor XI (34) y de factor IX producen un incremento del riesgo de trombosis. La base genética de estos fenotipos y los defectos moleculares subyacentes están por conocer.

### Anticuerpos antifosfolípido (35, 36)

Los anticuerpos antifosfolípidos son un heterogéneo grupo de autoanticuerpos dirigidos contra estructuras fosfolípicas unidas a determinadas proteínas. Los anticuerpos más implicados en trombofilia son los anticardiolipinas y los antifosfatidilserinas. Las proteínas que participan son la protrombina o la  $\alpha_2$ -glicoproteína-I. En ocasiones, los anticuerpos antifosfolípidos pueden prolongar in vitro los tiempos de coagulación, en especial el tiempo de tromboplastina parcial activada, aunque en ocasiones pueden prolongar el tiempo de protrombina. Cuando ocurre este fenómeno se habla de anticoagulante lúpico, porque inicialmente se identificó en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden aparecer de manera aislada o asociados a otras entidades, como enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoide...), infecciones, pueden ser inducidos por fármacos, etc. Clínicamente, los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos presentan un riesgo incrementado de trombosis. Se han encontrado positivos en el 4,18% de pacientes con TEV (7). En el caso de que además se asocie trombocitopenia autoinmune, *livedo reticularis* o pérdidas fetales de repetición, se habla de síndrome antifosfolípido. El síndrome antifosfolípido se considera primario si no se asocia a ninguna enfermedad subyacente, o secundario en caso de que exista esta asociación.

### Situaciones clínicas con incremento de riesgo trombótico

Existen diversas situaciones clínicas en las que existe un riesgo de trombosis (véase tabla 2). En estas situaciones existen cambios bio-

**TABLA 2. Situaciones de riesgo trombótico adquiridas**

- Neoplasias.
- Embarazo y puerperio.
- Anticonceptivos orales.
- Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Anemia drepanocítica.
- *Diabetes mellitus*.
- Trombocitopenia inducida por heparina.
- Prótesis valvulares y vasculares artificiales.
- Vasculitis.
- Inmovilización.
- Infecciones.
- Estados inflamatorios (enfermedad inflamatoria intestinal...).
- Enfermedades crónicas (enfermedad de Beçhet, conectivopatías).
- Edad avanzada.
- Cirugía ortopédica, general, urológica, ginecológica, oncológica...
- Obesidad.
- Síndromes de hiperviscosidad.

lógicos relacionados con la inflamación y las respuestas inflamatorias de fase aguda que producen un desequilibrio entre los mecanismos antitrombóticos y los protrombóticos. La liberación de factor tisular durante el trauma, la cirugía, la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF) durante la infección, las alteraciones vasomotoras en los ictus isquémicos, etc., hacen que se estimulen las reacciones procoagulantes. El fibrinógeno aumenta en las enfermedades crónicas, inflamatorias, neoplasia, el potencial fibrinolítico disminuye por un aumento de PAI-1 y de la HRG que disminuye los niveles de plasminógeno y también disminuyen los niveles de proteína S. Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos dirigidos a prevenir la hemorragia post-parto. No obstante, estos cambios predisponen a complicaciones trombóticas. Así, hay un incremento de factor VIII, fibrinógeno, de la resistencia a la proteína C activada, una disminución de la proteína S. Además, la placenta es muy rica en factor tisular, factor XIII y PAI.

Adicionalmente, estas situaciones clínicas adquiridas pueden concurrir en pacientes con una base genética que favorezca la trombosis. Es este caso el riesgo trombótico es mayor.

## Investigación biológica de trombofilia

Aunque existe debate acerca de en qué paciente debe realizarse una evaluación biológica de trombofilia, las recomendaciones más aceptadas incluyen: pacientes con historia de TEV recurrente, primer episodio de TEV antes de los 50 años, TEV idiopático en cualquier edad, TEV en localizaciones inusuales, TEV relacionada con embarazo, puerperio, tratamiento hormonal contraceptivo o sustitutivo. En la tabla 3 se muestran las diferentes situaciones.

En vista de los conocimientos actuales, la evaluación biológica de un paciente con trombofilia debe contemplar, como mínimo, la determinación de las proteínas anticoagulantes naturales; es decir, proteína C, proteína S total y libre, antitrombina, la detección de las mutaciones factor V Leiden y G20210A del gen de la protrombina, la detección de anticuerpos antifosfolípidos, y la determinación de homocisteína. Debido a los recientes hallazgos, es reco-

**TABLA 3. Recomendaciones sobre escrutinio de trombofilia**

1. Recomendado en pacientes con:
  - Historia de TEV recurrente.
  - Primer TEV antes de los 50 años.
  - TEV no provocado a cualquier edad.
  - TEV en localizaciones inusuales.
  - TEV relacionado con gestación, puerperio, anticonceptivos hormonales.
  - Mujeres con 2 o más pérdidas fetales inexplicadas.
2. Controvertido en:
  - Mujeres jóvenes fumadoras con infarto de miocardio.
  - Pacientes > 50 años con TEV provocado (salvo cáncer o catéteres).
  - TEV relacionado con tamoxifeno o similares.
  - Preeclampsia, *abruptio*, o retardo de crecimiento intrauterino.
3. Posiblemente indicado:
  - Familiares asintomáticos de pacientes con defectos trombofílicos conocidos.
  - Mujeres con antecedentes familiares de trombofilia gestantes o que quieren tomar anticonceptivos hormonales.
4. No recomendado:
  - Como escrutinio general en la población.
  - Como escrutinio rutinario previa a tomar terapia hormonal de cualquier tipo.
  - Como test prenatal, en neonatos o en niños asintomáticos.
  - Como escrutinio rutinario en pacientes con trombosis arterial, excepto en pacientes jóvenes si aterosclerosis.

mendable también medir el factor VIII que, en caso de mostrar niveles muy altos, predispone la recurrencia del proceso trombótico (26). Otra determinación genética útil puede ser la de la mutación C46T del gen del factor XII (24), y está por establecer el papel clínico de la detección del alelo  $A_1$  del sistema ABO (26).

La probabilidad de encontrar nuevas proteínas implicadas en la homeostasia que puedan ser estudiadas en el plasma es baja, pero sí que hay que esperar en un futuro cercano que se incorporen nuevas alteraciones genéticas implicadas en trombofilia, tanto en la evaluación de pacientes con trombofilia inexplicada, como en la estratificación del riesgo de los pacientes con defectos genéticos ya conocidos, ya que es bien sabido que existen pacientes con los mismos defectos trombofílicos, pero con diversa expresión clínica.

## Terapéutica antitrombótica en los estados de trombofilia

### Generalidades

El tratamiento de los episodios tromboembólicos en los pacientes con trombofilia no difiere esencialmente del tratamiento estándar aplicable a cada tipo de episodio (37). El fármaco de elección en tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa aguda es la heparina (HNF) o las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), seguido de antagonistas de la vitamina K (AVKs) (37).

### Tratamiento inicial

El tratamiento inicial habitual es con HNF o HBPM. El grado de evidencia es 1A y se recomienda que la duración inicial sea de al menos 5 días (1C) (37). En la práctica se utilizan más las HBPM porque la farmacocinética es más predecible y la administración con dosis ajustadas al peso, si necesidad de realizar controles analíticos, salvo en la insuficiencia renal, en tratamientos prolongados, en mujeres embarazadas o en niños.

La trombolisis no se recomienda por el riesgo hemorrágico salvo en casos seleccionados (trombosis masiva iliofemoral con riesgo de gangrena).

En pacientes con trombofilia que sufren la primera trombosis, no hay datos de que exista una mejor alternativa. Aunque no hay evidencias basadas en estudios clínicos, en las deficiencias de anti-trombina, se recomienda la administración de concentrados de la proteína, ya que las heparinas la precisan para hacer su función. Se consigue antes el efecto terapéutico, lo que es importante para la mejor evolución del proceso trombótico.

Los antagonistas de la vitamina K (AVKs) se pueden iniciar desde el primer día y solaparse al menos 4-5 días hasta conseguir un INR mayor de 2 de manera estable. En el caso de deficiencias de proteínas C o S, debido a que son proteínas vitamina K dependientes, el inicio de AVKs produce una caída rápida y más intensa de estas proteínas. Existen casos publicados de necrosis cutánea por AVKs y retrombosis al inicio de los AVKs, por lo que se recomienda introducirlos con dosis bajas iniciales, progresivamente crecientes y siempre manteniendo la heparina a dosis terapéuticas.

Existe otro anticoagulante de reciente aparición, el fondaparinux, que está aprobado para el uso en el tratamiento en fase aguda del TEV (38), por lo que también podría ser una opción válida en el tratamiento agudo en los pacientes con trombofilia, en especial si existe alergia a las heparinas o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Debido a que el efecto anticoagulante también depende de la antitrombina, debe tenerse en cuenta esto en el tratamiento de los pacientes con déficit de antitrombina.

#### *Tratamiento a largo plazo*

El tratamiento a largo plazo se suele realizar con AVKs. Es necesario monitorizar dosis para mantener el INR entre 2 y 3. El rango entre 2 y 3 es más eficaz en la prevención de recurrencias que el rango entre 1,5-1,9 e igual de seguro (39), aunque existe un estudio que demuestra que las dosis bajas son mejores que el placebo (40).

La administración de dosis para mantener INR entre 3,0 y 4,0 en pacientes con síndrome antifosfolipídico y trombosis no reduce la tasa de recurrencia y aumenta las complicaciones hemorrágicas (41), por lo que la evidencia demuestra que la intensidad más adecuada es la que mantiene cifras entre 2,0 y 3,0.

En cuanto a la duración del tratamiento a largo plazo, las guías habitualmente reconocen 5 grupos de pacientes: 1) los que sufren trombosis tras un factor de riesgo transitorio, 2) los que sufren trombosis asociada a cáncer, 3) los que sufren trombosis idiopática (en ausencia de factores de riesgo conocidos), 4) los que sufren un primer episodio asociado a un factor protrombótico biológico y 5) los pacientes con recurrencias (37).

En los ensayos clínicos que han comparado diferentes duraciones de tratamiento, parece que el mínimo período necesario era de 3 meses de duración (42), y la recurrencia era baja si el factor de riesgo asociado era transitorio (por ejemplo cirugía) con nivel de evidencia 1A (37). Esto podría ser aplicable a pacientes con trombofilia, aunque en el caso de deficiencia de antitrombina, síndrome antifosfolípido, y quizás en deficiencias combinadas, podría contemplarse el tratamiento indefinido. En un estudio se observó que la mayoría de las recurrencias tardías aparecían en pacientes con trombofilia o cáncer, por lo que la duración del tratamiento debe ser mayor en pacientes con factores de riesgo continuo (43).

Los pacientes con una trombosis idiopática, en los que no se identifiquen alteraciones trombofílicas, pueden ser considerados como pacientes con una *trombofilia clínica*. En estos pacientes las guías proponen una duración de 6-12 meses (grado de evidencia 1A), aunque reconocen que debe valorarse el tratamiento indefinido (grado 2A) (37). En cuanto a los pacientes que presenten algún parámetro biológico trombofílico, no existen ensayos controlados y la calidad de las evidencias es muy baja. Los resultados del estudio PREVENT (40) soportan la idea de prolongar el tratamiento en el subgrupo de pacientes con Factor V Leiden o mutación PT20210A. La presencia de AAF se ha demostrado que aumenta el riesgo de recurrencia y de mortalidad relacionada con el TEV (44, 45). En la mayoría de los estudios clínicos no se han analizado otras anomalías trombofílicas porque son muy poco frecuentes o porque no se han evaluado. Debido a esto, no existen niveles de evidencia que soporten recomendaciones en cuanto a la duración de los tratamientos, pero hay acuerdo en que, al menos, deben considerarse como las trombosis idiopáticas; es decir, con períodos prolongados de más de 6-12 meses en pacientes con cualquier anomalía trombofílica y se sugiere la anticoagulación indefinida en el caso de

trombosis idiopáticas (recomendación grado 2C). Aunque no basados en ensayos clínicos en pacientes con déficit de antitrombina, AAF positivos o déficit combinados, existe consenso en que debe contemplarse el tratamiento de manera indefinida. En la tabla 4 se resumen las recomendaciones terapéuticas.

**TABLA 4. Recomendaciones tratamiento tromboembolismo venoso agudo**

*Tratamiento inicial*

HBPM

— Dosis terapéuticas no menos de 5 días.

Alternativas:

— HNF IV o SC, fondaparinux.

— Si déficit de antitrombina: administrar concentrados de antitrombina.

AVKs:

— Solapar 4-5 días con HBPM a dosis plenas hasta INR > 2,0 estable.

— Si déficit de PC o PS: iniciar con dosis bajas y mantener y mantener HBPM hasta INR > 2,0 estable (riesgo de necrosis cutánea o retrombosis).

*Tratamiento largo plazo*

AVKs:

— Con un INR diana 2,5 (rango 2,0-3,0).

Alternativas:

— HBPM dosis terapéuticas (semanas o meses).

— AVKs con INR 1,5-2,0 en pacientes de alto riesgo hemorrágico y defectos leves o moderados.

Duración:

— TEV tras factor de riesgo transitorio: 6-12 meses (en déficit AT o AAF+, probablemente indefinido).

— TEV idiopático: en déficit de PC, PS, mutaciones FV Leiden, PT20210A, F12C46T, hiperhomocisteinemia, niveles elevados de FVIII (> percentil 90): 6-12 meses y se sugiere indefinido.

— TEV idiopático: en déficit de AT, AAF+, déficit múltiples, al menos 12 meses, aunque lo más recomendable es el tratamiento indefinido.

— TEV recurrente: indefinido en cualquier deficiencia.

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

HNF: heparina no fraccionada.

AVKs: antagonistas de la vitamina K.

TEV: tromboembolismo venoso.

AT: antitrombina.

PC: proteína C.

PS: proteína S.

AAF: anticuerpos antifosfolípidos.

## Particularidades

En el caso de la deficiencia de antitrombina, se asume que debe administrarse concentrados de antitrombina cuando el paciente esté recibiendo heparinas o fondaparinux. Los pacientes con déficit de proteína C o S heterocigotos presentan un riesgo elevado de recidiva durante el inicio de los AVKs, por lo que deben iniciarse con dosis bajas, progresivamente crecientes y siempre solapando 4-5 días con heparina a dosis anticoagulantes hasta que el INR esté en rango terapéutico. En los raros casos homocigotos que debutan *purpura fulminans* neonatal, debe administrarse de inmediato plasma fresco congelado, y lo antes posible concentrados de proteína C activada en el caso de déficit homocigoto de proteína C.

Aunque existe controversia acerca del papel de la hiperhomocisteinemia moderada como causa de trombosis, es una práctica común normalizar los niveles de homocisteína con ácido fólico y vitaminas B12 o B6 en caso necesario. Este tratamiento no sustituye el tratamiento anticoagulante.

## Trombosis recurrente

Tras la recurrencia del TEV, la recomendación más admitida es el mantenimiento de la profilaxis a largo plazo en la mayoría de los pacientes. Es decir, que la estimación del riesgo de recurrencia después del primer episodio, en un paciente determinado, sería el parámetro clínico más útil en la recomendación de la anticoagulación a largo plazo en los pacientes tras el primer episodio de trombosis. Los datos sobre estos aspectos son escasos. En lo que se refiere a la deficiencia de antitrombina, la gravedad de los episodios y la frecuencia dentro de la misma familia, hacen que se recomiende profilaxis a largo plazo después del primer episodio, pero no existen estudios que cuantifiquen este riesgo. Esto es debido a que es una patología rara y a que los pacientes son anticoagulados de manera indefinida tras el primer episodio.

Existen datos en pacientes con FV Leiden. Hay 3 estudios que observan aumento de riesgo de recurrencia, pero otros 99 no (46). Por ello, no parece obligatoria la anticoagulación indefinida después del primer episodio. El riesgo de recurrencia en homocigotos es mayor y puede contemplarse la profilaxis indefinida (46).

En el caso de la mutación PT20210A, hay estudios que reconocen un mayor riesgo de recurrencia, pero en 8 no se observa, por lo que tampoco se recomendaría de manera firme la prevención indefinida (46). Quizás sí en homocigotos o dobles heterocigotos. También se ha observado un aumento de recurrencias en pacientes con niveles de factor VIII por encima del percentil 90, por lo que puede ser una población candidata a profilaxis prolongada. Debido a que la base de esta anomalía puede ser multifactorial (genética y ambiental), puede ser recomendable monitorizar periódicamente los niveles de factor VIII para reevaluar la indicación (26, 27).

Recientemente se ha observado que los pacientes con niveles elevados de dímero D al mes de suspendida la anticoagulación muestran un riesgo elevado de recurrencia (47). Es posible que, en el futuro, pruebas globales de la hemostasia, como la evaluación de la generación de trombina o el potencial fibrinolítico, puedan ser útiles en la estimación del riesgo de recidiva y en la decisión de la recomendación de tratamiento a largo plazo en pacientes con TEV.

### **Trombofilia y anticonceptivos**

En los últimos años, se ha establecido una asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales y enfermedad tromboembólica venosa (48), especialmente con los que contienen progestágenos de tercera generación (gestodeno, desogestrel, drospirenona). Se ha identificado que las mujeres con trombofilia, y especialmente las portadoras de la mutación factor V Leiden, muestran un riesgo elevado de trombosis relacionada con anticonceptivos hormonales (46, 49). Asimismo, las portadoras de la mutación 20210A del gen de la protrombina, si toman anticonceptivos, también muestran una mayor tendencia a presentar trombosis (22). En estas mujeres, la recomendación más extendida es desaconsejar su utilización en mujeres con trombofilia o con antecedentes de enfermedad tromboembólica, y en caso muy necesario, administrar anticonceptivos de segunda generación (46).

### **Trombofilia y embarazo**

La terapéutica anticoagulante está indicada durante el embarazo para la prevención y el tratamiento del TEV, para la prevención y el

tratamiento del embolismo sistémico en pacientes con prótesis cardíacas mecánicas (frecuentemente en combinación con aspirina), para la prevención de complicaciones trombóticas durante el embarazo en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y otros tipos de trombofilia y para la prevención de eventos trombóticos en pacientes con antecedentes trombóticos en embarazos previos (50). La incidencia real de TEV asociado al embarazo no se conoce, pero probablemente esta incidencia es mayor en las mujeres embarazadas comparada con mujeres no embarazadas. Se estima que aproximadamente la incidencia de TEV en mujeres menores de 35 años es 0,615/1.000 embarazos y de 1,2 por 1.000 embarazos en mujeres mayores de 35 años. No hay evidencias claras de que el TEV se presente más frecuentemente en cualquiera de los trimestres del embarazo. Hay mayor predisposición a que la TVP se presente en la extremidad inferior izquierda (90%) por razones anatómicas y por mayor compresión del útero gravídico sobre la vena iliaca izquierda. El riesgo de trombosis es similar durante el embarazo y el puerperio; sin embargo, hay evidencias de que el riesgo de TEV se incrementa después del parto por cesárea (sobre todo si es urgente) en comparación con el parto por vía vaginal. Este riesgo se puede ver incrementado si la paciente presenta otros factores de riesgo de TEV durante el embarazo, como antecedentes previos de TEV, trombofilia, edad superior a 35 años, obesidad, reposo prolongado en cama y enfermedades concomitantes. Se sabe que las mujeres con historia previa de TEV presentan un riesgo 6 veces superior de recidiva durante el embarazo (51).

Aproximadamente un 50% del TEV durante la gestación está asociado a trombofilia hereditaria. Múltiples estudios han intentado estimar el riesgo relativo de desarrollar TEV durante el embarazo en mujeres con trombofilia; sin embargo, los resultados son extremadamente variables por el tamaño de la muestra, los controles utilizados y la metodología del estudio (51-54). Existe un reciente meta-análisis en que se estima que el riesgo de TEV durante el embarazo es unas 4,5 veces superior en mujeres portadoras de la mutación factor V Leiden (55).

Las recomendaciones de prevención de TEV se basan en los antecedentes personales y familiares de TEV. En mujeres con antecedentes de TEV (relacionada o no con embarazos previos) con o

sin trombofilia conocida se sugiere realizar profilaxis con dosis terapéuticas de HBPM durante todo el embarazo y el puerperio (50).

No está clara la conducta a seguir durante el embarazo en mujeres con trombofilia conocida, pero sin antecedentes de TEV, por la escasez de ensayos clínicos en estas situaciones y por el desconocimiento de la historia natural de los diversos tipos de trombofilia. En mujeres con déficit de antitrombina, homocigosis para la mutación Factor V Leiden o dobles heterocigotas para la mutación Factor V Leiden o la mutación 20210A del gen de la protrombina (PT20210A) se recomienda HBPM a dosis terapéuticas durante todo el embarazo y el puerperio. En los déficit de antitrombina, se recomienda administrar antitrombina si existe resistencia a la heparina y durante el parto para mantener una actividad de antitrombina superior al 80% (50 UI/kg). En los otros casos las recomendaciones son débiles y basadas en estudios observacionales, y sugieren o bien vigilancia clínica o prevención con dosis profilácticas durante el embarazo y en el posparto (50, 51).

La hiperhomocisteinemia no se ha asociado a TEV durante el embarazo; no obstante, la hiperhomocisteinemia y niveles bajos de ácido fólico parecen ser factores de riesgo para pérdidas fetales de repetición. En este tipo de mujeres se recomienda el aporte suplementario de ácido fólico (50).

Otro de los grandes temas de actualidad es la asociación de trombofilia con los síndromes materno-fetales. Se ha sugerido que la trombofilia en la mujer embarazada está asociada a complicaciones del embarazo como: pérdidas fetales, retraso de crecimiento fetal, preeclampsia, *abruptio* y muerte intrauterina. En la actualidad, hay diferentes estudios de casos y controles y estudio de cohortes que estudian la relación entre diversos tipos de trombofilia y complicaciones del embarazo. Los resultados de estos estudios son inconsistentes, ya que reflejan diferentes poblaciones, pequeños tamaños de muestra, variable definición de casos, potencial sesgo de selección y diseño retrospectivo (56-58).

Basándose en los datos expuestos, las mujeres con abortos de repetición, pérdidas fetales en 2.º o 3.º trimestre, muertes intrauterinas y preeclampsia severa o recurrente deben estudiarse para descartar trombofilia (50, 51).

En este tipo de pacientes con complicaciones durante el embarazo se recomienda realizar tratamiento, aunque no hay protocolos de actuación basados en la evidencia, por lo que hay varias tendencias. No obstante, faltan estudios bien aleatorizados para confirmar la eficacia de estas medidas terapéuticas en este tipo de complicaciones del embarazo. En general, hay consenso al recomendar realizar prevención con HBPM a dosis profilácticas de alto riesgo o dosis moderadas. El momento adecuado del inicio y la duración adecuada son cuestiones sin resolver. Deben tenerse en cuenta el riesgo asociado a su patología previa y los factores de riesgo. De ahí la necesidad de realizar estudios aleatorizados en este tipo de pacientes (50, 51).

La mujer embarazada con síndrome antifosfolípídico es uno de los grandes paradigmas y quizás el síndrome materno-fetal donde más consenso existe en cuanto a la actitud terapéutica. Sin embargo, el seguimiento de la paciente embarazada con AAF es problemático porque hay pocos ensayos clínicos que evalúen diferentes pautas terapéuticas. Un estudio relativamente extenso, aleatorizado de pacientes y controles ha demostrado que la asociación de aspirina más prednisona no es beneficiosa en pacientes embarazadas con antecedentes de pérdidas fetales y presencia de AAF. Sin embargo, 2 estudios aleatorizados comparando aspirina sola frente a aspirina más heparina, han demostrado una mejoría de supervivencia fetal en el grupo de pacientes que tomaban aspirina más heparina (59, 61).

También se sabe que las pacientes con trombofilia tienen un riesgo superior de trombosis arterial. Por lo que se debe realizar tratamiento o prevención en función del déficit conocido. No existen recomendaciones con respecto a esta patología y cómo prevenir eventos posteriores durante el embarazo. Lo que sí se ha demostrado es que las personas que han padecido un episodio cardiovascular isquémico tienen un alto riesgo de recidiva, y también en un estudio de mujeres con síndrome materno-placentario se ha observado un mayor riesgo de ETE arterial (50).

Debido a la escasez de estudios sobre la eficacia de los anticoagulantes durante el embarazo, las recomendaciones sobre su uso están basadas en la extrapolación de datos de mujeres no emba-

razadas, sobre casos clínicos aislados y sobre series pequeñas de pacientes embarazadas.

Los fármacos disponibles para la prevención y tratamiento del TEV y del tromboembolismo arterial incluyen la heparina, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), los heparinoides, los cumarínicos y la aspirina. Basándonos en datos de seguridad, la heparina y compuestos afines (HNF y HBPM) son los anticoagulantes de elección durante el embarazo en situaciones donde se ha establecido su eficacia. Datos obtenidos de extensos estudios clínicos en mujeres no embarazadas, demuestran que las HBPM y los heparinoides (danaparoiide sódico) son iguales de efectivos y seguros que la HNF, para el tratamiento de TVP proximales y para la prevención del TEV en pacientes sometidas a cirugía. Las HBPM tienen potenciales ventajas, en comparación con la HNF durante el embarazo, ya que producen menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina, tienen una vida médica más larga y su efecto es más predecible que la HNF, además tienen la ventaja de administrarse una vez al día y probablemente están asociadas a menor incidencia de osteoporosis inducida por heparina. Ambos productos también pueden producir reacciones alérgicas leves en la piel.

Existen dos potenciales complicaciones fetales durante el tratamiento anticoagulante de la madre: la teratogenicidad y las complicaciones hemorrágicas del feto. La HNF y las HBPM no atraviesan la barrera placentaria y no causan teratogenicidad ni complicaciones hemorrágicas al feto; no obstante, pueden producir, potencialmente, sangrados en la unión útero-placentaria. Numerosos estudios sugieren que las HNF y las HBPM son seguras para el feto. Por el contrario, los antagonistas de la vitamina K cruzan la barrera placentaria y, potencialmente, pueden causar sangrado en el feto y teratogenicidad. Los cumarínicos pueden causar una embriopatía si se administran durante el primer trimestre de embarazo, consistente en hipoplasia nasal y punteado en las epífisis. También pueden producir anomalías en SNC en cualquier trimestre del embarazo. Es probable que estos agentes sean seguros durante las 6 primeras semanas del embarazo, pero hay un riesgo de embriopatía si estos compuestos se administran entre las 6 y 12 semanas de gestación. No obstante, un estudio de cohortes ha reportado que el uso de cumarínicos durante el segundo y tercer trimestre

del embarazo no estaba asociado a un mayor riesgo de anomalías del desarrollo ni a alteraciones a largo plazo de la descendencia, sin embargo, los autores destacaron un mayor número de problemas en el neurodesarrollo de niños expuestos a cumarínicos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Además, los cumarínicos producen una anticoagulación del feto que puede dar lugar a complicaciones hemorrágicas, sobre todo en el momento del parto.

### Tratamiento en la fase aguda de ETEV en la gestación

Existen un gran número de estudios y metaanálisis que demuestran, en pacientes no embarazadas, que las HBPM son igual de eficaces y seguras que la HNF en el tratamiento del TEV en la fase aguda y en la prevención de recurrencias tromboticas venosas a largo plazo. Por consiguiente, para el tratamiento de la ETEV en fase aguda durante el embarazo existen dos alternativas: 1) heparina por vía endovenosa durante unos días seguida, al menos, por 3 meses de HBPM, y 2) HBPM tanto en la fase aguda como en tratamiento a largo plazo.

Dadas las ventajas anteriormente expuestas de las HBPM sobre la HNF, son las HBPM las más utilizadas tanto en fase aguda como en la prevención a largo plazo de la ETEV. La dosis utilizada, en tratamiento de la fase aguda de ETEV, debe ser ajustada al peso y, cuando el embarazo avanza, el peso y el volumen de distribución de las HBPM cambian. Ante esta situación se presentan 2 opciones, la primera es adaptar la dosis al peso de la paciente, la segunda es efectuar niveles de anti-factor Xa a las 4-6 horas de haberse inyectado la dosis de HBPM y ajustar la dosis de HBPM para alcanzar unos niveles de anti-factor Xa 0,4-1,0 UI/ml.

### Manejo del parto

Con el objeto de disminuir el efecto anticoagulante durante el parto, sobre todo en el caso de la anestesia espinal, se sugiere suprimir la dosis de heparina 24 horas antes de la inducción electiva del parto o intervención por cesárea.

Si el parto acontece de forma espontánea en mujeres que reciben dosis terapéuticas de HBPM, si han pasado más de 12 horas, no hay que hacer nada adicional, si han pasado menos de 12 horas, puede administrarse sulfato de protamina.

## Profilaxis postparto

Se reiniciará la HBPM a dosis profilácticas de alto riesgo a las 6 horas del parto, y tras 24-48 horas sin sangrado se iniciarán dosis terapéuticas o paso a AVKs. La anticoagulación en el puerperio debe mantenerse un mínimo de 6 semanas, aunque el período se puede extender hasta los 3 meses.

## Conducta a seguir ante una mujer que toma AVKs a largo plazo y desea quedarse embarazada

Para mujeres que toman AVK a largo plazo y desean quedarse embarazadas, se sugiere que se realicen frecuentes tests de embarazo, y en el momento en que sea positivo, sustituir inmediatamente los AVKs por HBPM.

## Bibliografía

1. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1-6.
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: A community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-60.
3. Bertina RM. Introduction: hypercoagulable states. *Semin Hematol* 1997; 34: 167-70.
4. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 163: 516-30.
5. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandu M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal NP, Seligsohn U. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-62.
6. Lane DA, Olds R, Thein SL. Antithrombin and its deficiency states. *Blood Coagul Fibrinol* 1992; 3: 315-41.
7. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism. Results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77: 444-51.
8. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman T, Kleiss A, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-3.

9. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briët E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993; 341: 134-8.

10. Koster T, Rosendaal FR, Briët E, van der Meer FJM, Colly LP, Trienekens PH, Poort SR, Reitsma PH, Vandenbroucke JP. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995; 85: 2756-61.

11. Montagud M, Montserrat I, Oliver A, Adelantado JM, Mateo J, Borrell M, Fontcuberta J. Embarazo y trombofilia en mujeres con déficit congénito de antitrombina III, proteína C, proteína S o plasminógeno: Análisis de 39 casos. *Med Clin* 1993; 100: 201-4.

12. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984; 74: 2082-8.

13. Engesser L, Broekmans AW, Briët E, Brommer EJP, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987; 106: 677-82.

14. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by a poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-8.

15. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517-22.

16. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, De Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-5.

17. Tirado I, Mateo J, Oliver A, Borrell M, Souto JC, Fontcuberta J. Patients with venous thromboembolism have a lower APC response than controls. Should this be regarded as a continuous risk factor for venous thrombosis? *Haematologica* 1999; 84: 470-2.

18. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.

19. Souto JC, Coll I, Llobet D, Del Río E, Oliver A, Mateo J, Borrell M, Fontcuberta J. The Prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998; 80: 366-9.

20. Souto JC, Mateo J, Soria JM, Llobet D, Coll I, Borrell M, Fontcuberta J. Homozygotes for prothrombin gene 20210A allele in a thrombophilic family without clinical manifestations of venous thromboembolism. A review of the literature. *Haematologica* 1999; 84: 627-32.
21. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338: 1793-7.
22. Santamaría A, Mateo J, Oliver A, Menéndez B, Souto JC, Borrell M, Soria JM, Tirado I, Fontcuberta J. Risk of thrombosis associated with oral contraceptives of women from 97 families with inherited thrombophilia: high risk of thrombosis in carriers of the G20210A mutation of the prothrombin gene. *Haematologica* 2001; 86: 965-71.
23. Soria JM, Almasy L, Souto JC, Bacq D, Buil A, Faure A, Martínez-Marchán E, Mateo J, Borrell M, Stone W, Lathrop M, Fontcuberta J, Blangero J. A quantitative-trait locus in the human factor XII gene influences both plasma factor XII levels and susceptibility to thrombotic disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 567-74.
24. Tirado I, Soria JM, Mateo J, Oliver A, Souto JC, Santamaría A, Felices R, Borrell M, Fontcuberta J. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46C T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004; 91: 899-904.
25. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152-5.
26. Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, Martínez-Sánchez E, Vallve C, Borrell M, Urrutia T, Fontcuberta J. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2005; 93: 468-74.
27. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S. High Plasma Levels of Factor VIII and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 457-62.
28. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J, and the EMET Group. Increased risk of venous thrombosis in carriers of natural anticoagulant deficiencies. Results of the family studies of the Spanish Multicenter Study on Thrombophilia (EMET Study). *Blood Coag Fibrinol* 1998; 9: 71-8.
29. Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994; 84: 1031-5.
30. Zöller B, Berntsdotter A, García de Frutos P, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85: 3518-23.
31. Corral J, González-Conejero R, Soria JM, González-Porras JR, Pérez-Ceballos E, Lecumberri R, Roldán V, Souto JC, Minano A, Hernández-Espinosa D, Alberca I, Fontcuberta J, Vicente V. A nonsense polymorphism in the protein Z-dependent protease inhibitor increases the risk for venous thrombosis. *Blood* 2006; 108: 177-83.
32. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, Atherosclerosis and Thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 165-76.
33. González Y, Souto JC, Mateo J, Córdoba A, Blanco-Vaca F, Fontcuberta J. Moderate hyperhomocysteinemia is a highly prevalent defect in Spanish patients with venous thromboembolic disease. *Haematologica* 1998; 83: 1126-7.
34. Meijers JCM, Tekelenburg WLH, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 696-701.
35. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 1348-53.
36. Rand JH, Senzel L. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. En: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, George JN, Goldhaber SZ, eds. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, p. 1621-36.
37. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 401S-28S.
38. Blann AD, Lip GY. Venous thromboembolism. *BMJ* 2006; 332: 215-9.
39. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9.
40. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34.
41. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian 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: 1133-8.

42. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: A randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 606-11.

43. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.

44. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104: 332-8.

45. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-8.

46. Aiach M, Emmerich J. Thrombophilia Genetics. En: Colman RW, Marder, VJ, Clowes AW, George JN, Geroge JN, Goldhaber SZ, eds. Hemostasis an Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, p. 776-93.

47. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-9.

48. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1371-80.

49. Lee AYY. Women's health and venous thromboembolism. En: Colman RW, Marder, VJ, Clowes AW, George JN, Geroge JN, Goldhaber SZ, eds. Hemostasis an Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006, p. 1235-1250.

50. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of anti-thrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627S-44S.

51. Greer IA. Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 57-65.

52. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: Maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258-65.

53. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. 2006; 132: 171-96.

54. Pabinger I, Vormittag R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1603-10.

55. Biron-Andreani C, Schved JF, Daures JP. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: what is the exact risk? Results from a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2006; 96: 14-8.

56. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications. *Blood* 2004; 103: 4003-9.

57. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.

58. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002; 347: 19-25.

59. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 1584-9.

60. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408-13.

61. Gris JC, Mercier E, Quéré I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695-9.

