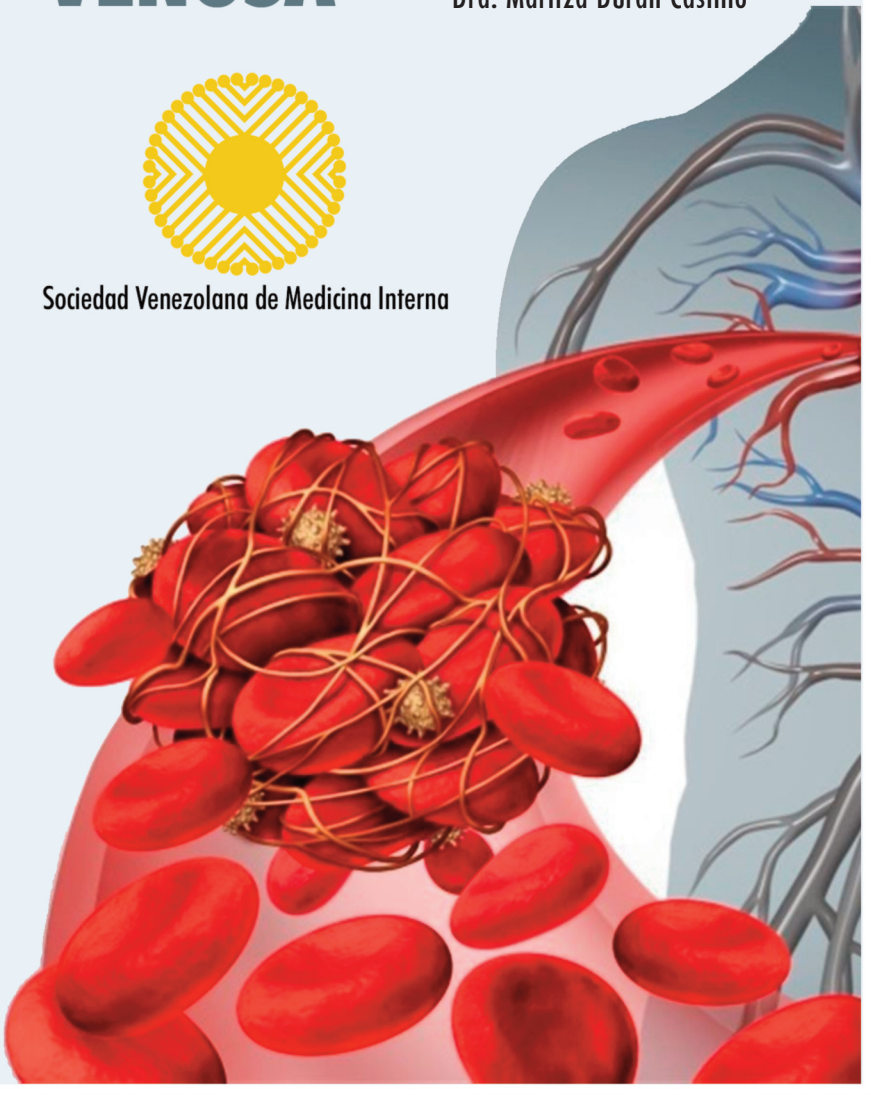
Manual
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Editores: Dr. Ramez Constantino Chahin
Dra. Maritza Duran Castillo

Sociedad Venezolana de Medicina Interna



JUNTA DIRECTIVA
SVMI 2015-2017

Presidenta	**Dra. Maritza Durán**
Vicepresidenta	**Dra. Virginia Salazar**
Secretario General (E)	**Dra. Erik Dávila**
Tesorera	**Dra. Cristina López de Ayala**
Secretario de Actas (E)	**Dr. Ramez Constantino**
Bibliotecario (E)	**Dra. Mariflor Vera**
Vocales	**Dra. Yemina Figuera**
	Dr. Ernesto Rondón

Declaración de principios de la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, a la comunidad nacional, con el objetivo de declarar el día **18 de abril**, como **Día Nacional del Médico Internista**

Los antecedentes y hechos históricos que precedieron a la fundación de la SVMI, se caracterizaron por difundir y hacer conocer la esencia holística de la especialidad y la inestimable importancia de su práctica para la solución de los problemas de salud del adulto. El análisis profundo de la integralidad, fue lo que llevo a una excepcional Pléyade de médicos, a la necesidad de promover la doctrina de la Medicina Interna, para conocerla ampliamente y consolidarla tanto en el gremio médico como en la comunidad.

Las ideas se concretan el 18 de Abril de 1956, efeméride transcendente en la historia de la Medicina Nacional, por ser la fecha y día de la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI). Desde ese momento y hasta la actualidad, las diferentes Juntas Directivas de la Sociedad, han aportado contribuciones de alta significación, para su desarrollo y convertirla en lo que es hoy, en una de las Sociedades Científicas de más prestigio en el país, en su papel esencial de formación de su representante natural el Médico Internista. Es justo en esta oportunidad reconocer la contribución que han hecho las diferentes Facultades de Medicina en esa formación y consolidar aun más los objetivos de la SVMI.

Una de las razones por las cuales dichas Juntas Directivas produjeron siempre gestiones fructíferas, lo constituyo el interés permanente de aceptar los cambios que ocurren en la Medicina actual y que se han plasmado en las modificaciones Estatutarias para proyectar de esa forma la

dimensión de la Medicina Interna y además definir el perfil de su ejecutor, el Médico Internista. No se puede separar la doctrina de la Medicina Interna de la definición de Internista: en efecto al hacer referencia a este, es hacerla con la especialidad y donde sus propiedades intrínsecas están plasmadas en el artículo 2 de los Estatutos, cuyo contenido expresa:

"La Medicina Interna, es una especialidad dedicada con visión holística, al cuidado integral de la salud de adolescentes y adultos, fundamentada en una sólida formación científica y humanística. Su interés es la persona, como entidad psicosocial a través de una optima relación médico-paciente, incrementar la calidad y efectividad del cuidado de salud, fomentando la excelencia y el profesionalismo en la práctica de la Medicina y contribuir a consolidar un Sistema Nacional de Salud, constituido sobre los principios fundamentales del profesionalismo y en democracia, el pluralismo y la justicia social que responde a las necesidades de nuestra población". Con estas premisas, la presente Junta Directiva Nacional (2009-2011), considerando que nuestro representante genuino, el Médico Internista, por su inconmensurable labor doctrinaria y enaltecimiento en defensa de los principios y preceptos de la especialidad desde la fundación de la Sociedad, desea hacerle con inmenso orgullo un noble y permanente reconocimiento, declarando el 18 de Abril, como "DIA NACIONAL DEL MEDICO INTERNISTA".

Ratificación de la Declaración de Maracaibo Contrato Social de la Salud

28 de diciembre 2014

Nosotros, médicos internistas venezolanos, en el ejercicio de nuestra especialidad, como ciudadanos conscientes de los retos sin precedentes que han impuesto en los últimos años los cambios sociales, políticos y económicos al ejercicio de nuestra profesión, y guiados por el propósito de alcanzar el bien común y el logro del derecho de la salud de la sociedad nacional, estamos reafirmando nuestra decisión de contribuir mediante el perfeccionamiento de los valores internos de nuestra profesión, orientados por los principios éticos de no maleficencia, beneficencia, respeto a la autonomía de las personas y justicia distributiva, a cumplir y defender los principios constitucionales y legales que amparan la salud de las personas en el país. Por lo que ratificamos la Declaración de Maracaibo promulgada el 24 de mayo 2007 y con ello nuestro compromiso a:

1- **Promover y participar junto con los demás ciudadanos en la determinación de prioridades de la asistencia sanitaria de una sociedad libre y democrática.**
2- **Estimular la democratización formal de las decisiones sanitarias.**
3- **Contribuir a mejorar el conocimiento que tienen los pacientes sobre sus derechos básicos.**
4- **Realizar nuestros actos profesionales en resguardo de los intereses y en procura del bienestar de los pacientes, con garantía del cumplimiento de sus derechos básicos.**
5- **Propiciar el reconocimiento de las organizaciones de pacientes como agentes de la política sanitaria.**
6- **Tomar nuestras decisiones profesionales centradas en el paciente.**
7- **Informar, orientar y educar a las personas mediante el uso de fuentes de información de calidad contrastada y respetando la pluralidad de las mismas.**
8- **Ofrecer el respeto y la confianza mutua como pilares de la relación médico-paciente.**
9- **Adquirir la formación y entrenamiento específico en habilidades de comunicación para profesionales y otras destrezas que perfeccionen nuestro desempeño profesional.**
10- **A declarar nuestra voluntad de respetar los valores, la libertad y la autonomía de las personas y comunidades concientes e informadas.**

Juramento del Médico Internista

COMO MÉDICOS INTERNISTAS VENEZOLANOS JURAMOS:

Ejercer la Medicina Interna con excelencia académica, pero con máximo respeto y compasión por los semejantes, colocando como prioridad la visión integral del ser humano, utilizando una ética relación médico paciente y la evaluación clínica detallada y exhaustiva como la principal herramienta de trabajo.

Esforzarnos por mantener la actualización médica continua que nos permitan ofrecer los avances del conocimiento en pro de lograr diagnósticos y tratamientos óptimos y oportunos, sin caer en la tentación del uso excesivo de la tecnología, que nos hagan olvidar de los principios humanitarios que deben dirigir nuestra profesión

Mantener como interés principal del ejercicio médico, el óptimo cuidado y atención de los pacientes, por encima de los beneficios económicos y basados en el cumplimiento del buen juicio clínico.

Seguir las nobles tradiciones, así como las normas y reglamentos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna participando oportunamente en las Actividades científicas, comunitarias y de investigación realizadas.

Atender a todos quienes lo necesiten con el mismo fervor y devoción como lo haría con mis seres queridos ó como desearía que lo hicieran conmigo.

Sentirnos siempre ORGULLOSOS DE SER INTERNISTAS

HACIA LA INTEGRACIÓN NACIONAL DE LA GESTIÓN DE LA
SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA
Junta Directiva Nacional 2013-2015

Contenido

Pág.	Artículo	Autor
1	**Prólogo**	Dr. Ramez Constantino Chahin Dra. Maritza Duran Castillo
2	**Introducción**	Dr. Ramez Constantino Chahin
5	**Aspectos epidemiológicos de la Enfermedad Tromboembólica (ETEV)**	Dr. Héctor R Marcano Amador
7	**Consideraciones fisiopatológicas de la ETEV**	Dra. María Alejandra Torres Viera
15	**Factores de riesgo de la ETEV**	Dr. Ramez Constantino Chahin
	Prevención ETEV	
21	1.- Recomendaciones generales para la prevención	Dr. Ramez Constantino Chahin
26	2.- Métodos no farmacológicos (mecánicos): deambulación precoz, compresión neumática intermitente, medias de compresión graduada	Dr. Héctor R Marcano Amador
29	3.- Métodos farmacológicos: HNF, HBPM, pentasacáridos, anticoagulantes orales, agentes antiplaquetarios	Dra. Maritza Duran Castillo
41	4.- Recomendaciones de prevención en poblaciones especiales. 4.1 Unidad de cuidados coronarios. Unidad de cuidados intensivos	Dra. Eglee Castillo González
45	4.2 Cirugía cardiovascular	Dra. Lorena Oronoz Presutti
48	4.3 Enfermedad cerebrovascular	Dr. Ramez Constantino Chahin

Pág. **Artículo** **Autor**

56 4.4 Quemados, cirugía general, cirugía bariátrica
..... Dr. Carlos Hartmann

62 4.5 Politraumatizado, lesión medular, neurocirugía, analgesia neuroaxial
..... Dr. Dubelis Nuñez

78 4.6 Cirugía de cadera, rodilla (reemplazo articulares), fracturas
..... Dr. Manuel Rivero Santiago

82 4.7 Cáncer, viajes de larga distancia y profilaxis prolongada
..... Dr. José Ayala

87 4.8 Enfermedad renal y hepática
..... Dra. Doris A. López Castillo

93 4.9 Embarazo
..... Dra. Cristina López de Ayala

97 5.- Recomendaciones de prevención secundaria
..... Dr. Ramez Constantino Ch
..... Dr. Ernesto Rondón

115 **Diagnóstico de la ETEV**
1.- Diagnóstico Simplificado Básico
1.1 Manifestaciones clínicas, laboratorio de rutina, radiografía de tórax, ECG
..... Dr. Erik Lester Dávila Alcalá

120 1.2 Dímero D, gases en sangre y gradiente alveolo arterial de O2, ecodoppler venoso, ecocardiograma
..... Dra. Maria Ines Marulanda

125 1.3 Centellograma de ventilación-perfusión (V/Q), tomografía computarizada helicoidal, angiografía pulmonar
..... Dra. Mariflor Vera

130 1.4 Recomendaciones de métodos diagnósticos por imágenes
..... Dra. Yemina Figuera

Pág.	Artículo	Autor
140	2.- Algoritmo diagnósticos. Terapéutico. Modelos de estratificación dínica 2.1 TEV de alto riesgo (masivo)	Dra. Maria Ines Marulanda
150	2.2 Embarazo	Dra. Carla Elizabeth Lozada Sánchez
	Tratamiento de la ETEV	
155	1.- Revisión de las Guías 1.1 Paciente de alto riesgo Tratamiento trombolítico, tratamiento mecánico, embolectomia quirúrgica, filtros de vena cava	Dra. Maritza Duran Castillo
164	1.2 Paciente de bajo riesgo a. Tratamiento anticoagulante: heparina no fraccionada heparinas de bajo peso molecular, pentasacáridos anticoagulantes orales: derivados cumarinicos ACOD (NACO)	Dr. Ramez Constantino Chahin
174	b- Trombolíticos c- Tratamiento mecánico d- Embolectomía quirúrgica, e- Filtros de vena Cava.	Dr. José Ayala Hernández
177	1.3 Embarazo	Dra. Virginia Salazar Matos
185	**Curriculum de Autores**	

Prólogo

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son manifestaciones de una única enfermedad, la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Se trata de una enfermedad frecuente en nuestro país, como en todo el mundo. La ETEV es la responsable de al menos 3 millones de muertes en el mundo. Afecta tanto a países de bajos como de altos ingresos y lamentablemente es un enemigo que esta subestimado. Es además, una enfermedad prevenible, por lo menos en pacientes de alto riesgo, es la principal causa de muerte prematura y de discapacidad en los pacientes hospitalizados. Hasta un 60% de todos los casos de tromboembolia venosa se relacionan con hospitalizaciones. En nuestro país, como ocurre también en otros países, la enfermedad tromboembólica es atendida por médicos de diversas especialidades. En nuestra opinión, la mejor manera de conocer y tratar la enfermedad tromboembólica venosa es desde un enfoque multidisciplinario, a partir del proceso de compartir experiencias por parte de todos los involucrados en el tratamiento de esta patología. Con esta visión pusimos en marcha en la Sociedad Venezolana de Medicina Interna un proyecto en el que pudiéramos sentirnos cómodos todos los médicos interesados por la enfermedad tromboembólica venosa, independientemente de cuál sea nuestra especialidad clínica, en el que pudiéramos ver plasmandas nuestras inquietudes como médicos y como investigadores por un objetivo común: el de sentirnos protagonistas de un esfuerzo que debe redundar en una mejor atención al paciente con esta patología. Por lo anteriormente expuesto, iniciamos la redacción de este manual dirigido a recopilar y transmitir información relacionada a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. En la elaboración del manual han participado médicos de diferentes especialidades, quienes con un lenguaje sencillo y claro de gran rigurosidad científica y actualizada han plasmado en sus artículos, de una manera práctica aspectos epidemiologicos, diagnósticos y terapéuticos de la ETEV. Esperamos que sea una herramienta de gran utilidad para ustedes.

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna les ofrece con mucho orgullo este manual. Este proyecto ha sido posible gracias al interés y a la colaboración de todos los autores que pusieron lo mejor de sí en la elaboración de los diferentes capítulos del manual. Agradecemos la dedicación y el esfuerzo que nos han brindado.

Dr. Maritza Duran
Presidente JDN SVMI

Dr. Ramez Constantino Ch
Coordinador – Editor Manual ETEV

INTRODUCCIÓN

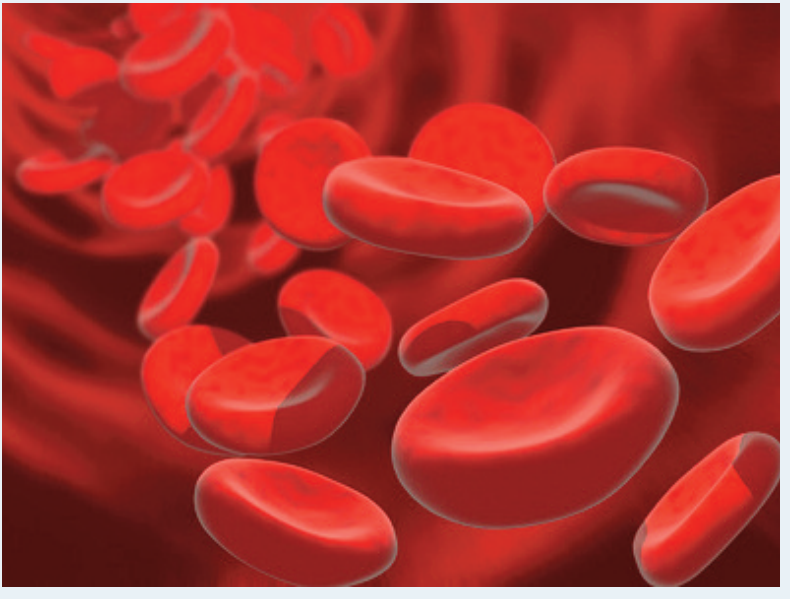
Dr. Ramez Constantino Chahin Médico Internista.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en adultos posee elevada morbimortalidad y puede asociarse a complicaciones crónicas invalidantes. Sin embargo, la adherencia a estándares de cuidado no es óptima. Se analizó la evidencia disponible en tromboprofilaxis y se generaron recomendaciones para diferentes escenarios y métodos de tromboprofilaxis.

En los últimos años se han elaborado varias guías destinadas a la prevención de ETEV en diferentes lugares del mundo [1,2]. Debido al avance del conocimiento sobre sus factores predisponentes y al surgimiento de nuevas estrategias preventivas las mismas son actualizadas periódicamente. A pesar de la gran cantidad de información a nivel mundial, estas recomendaciones son subutilizadas. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes en riesgo moderado o grave de ETEV no reciben la profilaxis antitrombótica adecuadamente [3,4,5]. Una recomendación habitual de los consensos es la elaboración de guías locales para cada país e inclusive de cada institución, para lograr generalizar su conocimiento y la factibilidad de su aplicación adecuada. Con este objetivo un grupo de médicos de diferentes especialidades elaboraron una guía de recomendaciones para la profilaxis antitrombótica en Venezuela. La misma ha sido evaluada y avalada por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Este documento está destinado a médicos clínicos, internistas, cirujano, traumatólogos, hematólogos, cardiólogos, oncólogos, obstetras, neurólogos, nefrólogos y otros trabajadores de la salud y contiene la información sintetizada y actualizada sobre la profilaxis de la ETEV en pacientes de diferentes grupos con riesgo.

Las dos principales manifestaciones clínicas de la ETEV son la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y constituye una causa de elevada morbi-mortalidad. En EE.UU. se reportan anualmente aproximadamente 2 millones de casos de TVP, 600 000 casos de EP y 200 000 muertes por EP [6]. La tasa de mortalidad al mes del evento de EP en las diferentes series se encuentra entre el 8 y el 30% [6,7]. Además, la ETEV puede asociarse a complicaciones crónicas invalidantes, como la hipertensión pulmonar crónica [8] y el síndrome postrombótico [9]. Según estudios basados en diferentes poblaciones de comunidades, la incidencia de ETEV en la población general se encuentra entre 1 y 2 casos cada 1000 personas/año

[10,11]. La enfermedad tromboembólica es la tercera causa de morbilidad cardiovascular después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Su incidencia anual está próxima a 100 casos/100.000 habitantes y su prevalencia en la población hospitalizada alcanza el 1%. A pesar del impacto que implica la ETEV en la población expuesta y de contar con guías de consenso basadas en la evidencia existente sobre la profilaxis [3,6,10,12], la tasa de adherencia a dichas recomendaciones ha sido informada como subóptima en numerosos estudios en todo el mundo [9,10,13,14,15,16]. El objetivo del presente manual es brindar una guía práctica acerca de la estratificación del riesgo y dirección del tratamiento profiláctico de la ETEV así como el diagnóstico y el tratamiento de la ETEV aguda.



BIBLIOGRAFÍA

1. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE
2. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 71-80
3. Korin JD, Sánchez Ávalos JC. Profilaxis del tromboenbolismo venoso, sí pero... Medicina (B Aires) 1996; 56: 299-307.
4. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387-94.
5. Melero MJ, Pagotto VL, Mazzei JA. Tromboprofilaxis en pacientes no quirúrgicos internados en un hospital general. Medicina (B Aires) 2012; 72: 361-6.
6. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. Circulation 1996; 93: 2212-45.
7. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998; 158: 585-93
8. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004; 350: 2257-64.
9. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med 2004; 164: 17-26.
10. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. Arch Intern Med 2000; 160: 769-74.
11. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000; 83: 657-60.
12. Vazquez FJ, Posadas-Martinez ML, Vicens J, Gonzalez Bernaldo de Quirós F, Giunta H. Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a propective cohort. Thromb Journal 2013; 11:16. En: http://www.thrombosisjournal.com/content/11/1/16
13. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381-453.
14. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest 2007; 132: 936-45
15. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. J Gen Intern Med 2006; 21: 722-7.
16. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: 7-47.

Aspectos Epidemiológicos de la Enfermedad Tromboembólica (ETEV)

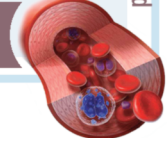
Dr. Héctor R Marcano Amador Médico Internista

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) constituye un verdadero problema de salud pública a nivel mundial, tanto por su frecuencia, su potencial morbimortalidad y por los costos involucrados en su atención. La posibilidad cierta de poder prevenirla la hace particularmente atractiva para el clínico y para los administradores de salud y debe ser tema obligatorio de estudio en todas las escuelas de medicina a nivel global.

La ETEV comprende tanto a la Trombosis Venosa Profunda (TVP) como a la Embolia Pulmonar (EP) Constituye la tercera enfermedad cardiovascular en frecuencia luego del infarto del miocardio y los eventos cerebrovasculares y su incidencia anual es de 100 a 200 casos por cada 100.000 habitantes [1]. Sin embargo, las cifras exactas son difíciles de determinar por cuanto un porcentaje importante de los casos no son diagnosticados. En relación a modelos epidemiológicos se estimaron 317.000 muertes relacionadas a ETEV en seis países de la Unión Europea que comprendían una población total de 454 millones de personas. De forma interesante, el 59% de estas muertes debidas a embolia pulmonar no fueron diagnosticadas durante la vida de los pacientes, y tan solo el 7% fue diagnosticado correctamente antes del fallecimiento. Por otro lado, la EP es una importante causa de mortalidad en pacientes hospitalizados, siendo responsable del 5 al 10% de las mismas.

Por otro lado, es de hacer notar que la incidencia anual de la ETEV es claramente dependiente de la edad, variando de 60 casos por 100.000 habitantes en la población comprendida entre los 50 y 60 años a 300 casos por 100.000 habitantes en la población comprendida entre los 70 y 80 años de edad [2]. Estas diferencias no sorprenden desde el punto de vista fisiopatológico debido a la mayor prevalencia de factores de riesgo asociados a la ETEV en sujetos mayores, tales como cáncer, disminución o ausencia de la movilidad, afectación de la función endotelial y modificaciones de la cascada de coagulación [3,4]

También resulta interesante considerar las diferencias asociadas a factores étnicos. Por ejemplo, en la población afroamericana de los Estados Unidos, la incidencia es alrededor de 318 casos por 100.000 habitantes, mientras que en la población de predominio caucásico europeo es de 245 por 100.000 y en la población asiática es de 51-70 casos por 100.000 habitantes por año. Estas diferencias han sido explicadas al menos en parte por las diferencias en la prevalencia de factores de riesgo ambien-



tales (obesidad, por ejemplo) y más precisamente por las diferencias en factores predisponentes de orden genético, como el Factor V de Leiden o la mutación del gen de protrombina G20210A. En la misma línea de pensamiento, la presencia de niveles elevados de factor VIII y del factor de Von Willebrand y niveles reducidos de Proteína C pudieran ser responsables por el riesgo incrementado de la población afroamericana [5,6,7,8]

En Venezuela no se dispone de información estadística detallada, pero según data publicada en el III Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica se pudo establecer en un estudio de autopsias realizado en el Hospital General del Oeste se encontró una frecuencia de 9,7% de pacientes con EP, habiendo sido sospechado solamente en el 22,7% de los casos diagnosticados por necropsia. Por otro lado, datos de la Sociedad Venezolana de Traumatología y Ortopedia muestran que en Venezuela se realizan más de 30.000 procedimientos anuales de artroplastias de cadera o rodilla, lo que se traduce en grandes posibilidades de presentación de ETEV.

Es importante tener en consideración que, independientemente de la edad y la etnicidad, existe un número de factores de riesgo asociados al incremento sustancial del riesgo de la ETEV. El cáncer, particularmente cuando existe enfermedad metastásica o se está bajo tratamiento quimioterápico incrementa en 7 veces el riesgo de presentar tromboembolía venosa. Además es de hacer notar que del 4 al 10% de los pacientes presentan un cáncer oculto al momento del diagnóstico de la trombosis venosa y del 10 al 20% de los pacientes con ETEV tienen malignidad conocida cuando aparece el episodio trombótico [9].

La inmovilización incrementa cinco veces la posibilidad de ETEV comparada con personas que pueden desplazarse normalmente. Procedimientos quirúrgicos, en especial cirugía ortopédica y del cáncer se asocian con incremento del 10% de la incidencia de eventos trombóticos si no se aplican las medidas de prevención establecidas y que serán detalladamente descritas en este manual [10].

Finalmente, condiciones médicas agudas que puedan condicionar limitaciones a la movilidad también se asocian con incrementos en el riesgo de presentar ETEV. Entre ellas cabe mencionar la insuficiencia cardíaca, procesos sépticos agudos, e insuficiencia respiratoria [11].

BIBLIOGRAFÍA

1.- Riva,N et al. Thromb Haemost. 2015 Jun;113(6):1176-83
2.- Arch Intern Med 1991;151: 933-938
3.- Thromb Haemost 2006;4: 982-987
4.- Exp Gerontol 2008; 43: 66-73
5.- Thromb Haemost 2005;93: 298-305
6.- Thromb Haemost 2007;98: 756-764
7.- Circulation 2014;129: 1502-1509
8.- Thromb Haemost 2011;9:1877-1882
9.- Br J Surgery 2001;88: 913-930
10.- Arch Intern Med 2000;160: 3415-3420
11.- Ann Intern Med 2007;146: 278-288

Consideraciones Fisiopatológicas de la ETEV

Dra. María Alejandra Torres Viera Médico Hematólogo

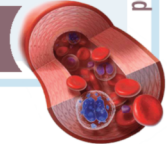
Entendemos por Enfermedad Trombo-Embólica Venosa (ETEV), al proceso caracterizado por la coagulación de la sangre en el interior de las venas (trombosis), junto al posible desprendimiento, desplazamiento y fijación en el pulmón, bien de la totalidad o de un fragmento del coágulo (embolia). En este sentido la trombosis venosa profunda seria un evento probablemente inicial y la embolìa pulmonar la expresión más grave y mortal de el espectro de esta enfermedad. En la trombogénesis venosa continúa vigente la tríada de Virchow (1856) caracterizada por: a) el estasis vascular; b) la lesión de la íntima de los vasos; c) las alteraciones del sistema de la coagulación

Sin embargo, el modelo más moderno lo enfoca de una manera un poco distinta, con factores que interactúan de forma multidimensional [1]

- Factor Parietal
- Factor Hemodinámico
- Factor Sanguíneo

La Sangre y sus Características Reológicas Particulares (Hemodinamia) [1,2,3]

- La sangre humana es un fluido de reología muy compleja. Se comporta como un líquido no newtoniano, es decir, de viscosidad variable, pues la colisión entre las partículas que la componen se mueven a diferentes velocidades, lo que provoca mayor resistencia a su movimiento. Normalmente, los elementos sanguíneos dentro del vaso se distribuyen de acuerdo a sus densidades, así tendremos a las plaquetas en la zona mas cercana al endotelio a una menor velocidad, luego en una segunda instancia por dentro ellas, los glóbulos blancos (GB) y por último los glóbulos rojos (GR) hacia el centro del vaso, a mayor velocidad.
- La sangre se comporta de forma no newtoniana a pequeñas velocidades de deslizamiento (es decir su relación esfuerzo/velocidad no es lineal) y como newtoniana a altas velocidades. Ello debido a que las altas velocidades inducen separación de los eritrocitos disminuyendo por tanto la interacción entre ellos, y como consecuencia disminuye la viscosidad. Lo contrario, si la sangre es más viscosa, la circulación es lenta y ello favorece la interación GB y plaquetas con la superficie endotelial. El aspecto más importante para determinar la viscosidad sanguínea es



el hematocrito, el cual a su vez depende de: la velocidad de la sangre (si aumenta o disminuye (en las venas hay menor velocidad), el calibre del vaso (disminuye), la concentración plasmática de proteínas y el tipo de circulación arterial o venosa. La circulación venosa lenta, favorece la interacción de GB y plaquetas con el endotelio vascular.

El Fenómeno de la Coagulación. Concepto celular de la coagulación (Factor Parietal) [4,5,6,7,8]

- El sistema hemostático se enfrenta a la compleja tarea de mantener la sangre en un estado fluido de modo que pueda circular, mientras que simultáneamente es capaz de convertir a la sangre en un gel insoluble en los sitios de injuria vascular. Los nuevos conceptos de la fisiología de la coagulación, establecen que la misma es un fenómeno celular basado en dos elementos indispensables: una superficie de contacto, como la de las plaquetas, y las proteínas circulantes de la coagulación. En ausencia de lesión o inflamación del vaso, las plaquetas no se adhieren primariamente al endotelio porque el endotelio no estimulado, no tiene receptores para las plaquetas no estimuladas y porque produce sustancias tales como óxido nítrico y prostaciclina, que mantienen a las plaquetas en el estado inactivado e impiden su adhesión. Sin embargo, cuando la capa endotelial está perdida, las plaquetas están expuestas a estructuras subyacentes al endotelio, para las que si tienen receptores específicos. El contacto más frecuente entre las plaquetas que fluyen y el subendotelio, está mediado por el complejo de glicoproteína plaquetaria (GP) Ib-IX-V vinculante del factor de von Willebrand (vWF) en el subendotelio, posterior a lo cual sobre la superficie plaquetaria, tendrán lugar los fenómenos de activación de las proteínas de coagulación. Este fenómeno a su vez, provoca mayor interacción plaquetaria, con lo cual la viscosidad sanguínea cambia y el flujo se enlentece.
- El factor de von Willebrand (vWF) es una glicoproteína multimérica producida por células endoteliales y almacenada en forma de multímeros de vWF, en los cuerpos de Weibel-Palade del endotelio vascular, junto a otras proteínas como la P-selectina, normalmente secretadas por exocitosis. Tras la secreción, los multímeros de vWF son escindidos por la proteasa ADAMTS13 en multímeros más pequeños y hemostáticamente menos activos que circulan en sangre. La formación de un trombo se inicia, cuando las plaquetas se unen a sitios específicos de unión en vWF a través de la glicoproteína Ib de la membrana de las mismas. Mientras que el vWF está

circulando en sangre en la forma globular no activada, los sitios de unión no están expuestos. Es necesaria una conformación alargada especial para la unión de plaquetas. Esta conformación se produce, por ejemplo, después de la secreción de vWF a partir de células endoteliales antes de la escisión por la proteasa ADAMTS13, cuando el endotelio es activado. A continuación, se unen plaquetas y se inicia sobre su superfice la activación en cascada de proteasas de serina de la factores de coagulación, dando lugar al crecimiento del trombo.

- La señalización transmembrana efectuada por receptores ligados, tales como GPIb-IX-V y el GPVI del receptor de colágeno, activan más plaquetas, dando lugar a la activación conformacional de las integrinas, más prominentemente IIbβ3 y 2β1. Las corrientes de calcio generadas durante la activación de placas permiten la liberación de los gránulos, con la secreción de diversas moléculas procoagulantes, tales como el factor V, vWF y fibrinógeno. Las plaquetas activadas también presentan la reacción denominada de "flip-flop", en la que la fosfatidilserina está expuesta en la membrana externa. Es ella, la que proporciona la superficie para el ensamblaje de complejos de enzimas coagulantes, que generan trombina y permiten la deposición de fibrina. La estructura histopatológica de los trombos arteriales es consistente con este modelo, con varios estudios describiendo el núcleo de los trombos arteriales como compuesto casi exclusivamente de placas que recubren directamente el sitio de la lesión vascular, con el núcleo plaquetario envuelto por una gruesa malla de fibrina. Este modelo también explica la eficacia clínica de los fármacos antiplaquetarios en el tratamiento de la trombosis arterial.
- **La secuencia de eventos que conduce a la trombosis venosa es menos clara.** En contraste con la trombosis arterial, la lesión profunda de la pared vascular no parece ser una característica común en la TVP. Se ha evidenciado que la mayoría de las trombosis venosas tienen dos regiones: las que estan compuestas predominantemente de fibrina y eritrocitos atrapados (trombos rojos), y otras que se componen principalmente de plaquetas agregadas (trombos blancos). Curiosamente, fueron las regiones ricas en fibrina las que unieron los trombos a la pared del vaso, mientras que las regiones ricas en plaquetas se localizaron adicionalmente desde el sitio de unión como una forma de crecimiento del mismo. **Estos hallazgos sugieren que en los trombos venosos, la activación del sistema de coagulación precede a la ac-**

tivación y agregación plaquetarias y ayuda a explicar la limitación de la eficacia de los fármacos antiplaquetarios en la trombosis venosa.

Papel del Factor Tisular (FT)
9,10.11,12,13,14,15

- El factor tisular (TF), es una proteína transmembrana de tipo I que junto a su asociación con el factor VII activado, convierten al factor X a su enzima activa (FXa), la cual se une entonces a su cofactor, el factor V activado (FVa), sobre la superficie rica en fosfatidilserina de plaquetas activadas para formar el complejo protrombinasa, que convierte la protrombina en trombina. El factor tisular se expresa principalmente en tejidos extravasculares, como el cerebro, los glomérulos renales y la adventicia de los vasos, formando una "envoltura hemostática" que rodea a la vasculatura. Dentro del espacio vascular sin embargo, sólo se han mostrado de forma concluyente que los monocitos, expresan FT y sólo en circunstancias especiales, como la sepsis. Si las células endoteliales expresan FT in vivo ha sido una cuestión controversial, pero el peso de la evidencia hasta ahora indica que generalmente no lo hacen.
- Recientemente sin embargo, **se ha publicado evidencia de que el FT circula en plasma normal, bien como micro vesículas de membrana derivadas de células, así como en forma soluble**. El nuevo modelo de trombosis venosa sugerido, establece que las micro vesículas se unen y funden con las plaquetas a través de su ligando de P-selectina-1(PSL-1) en las microvesículas y la P-selectina de las plaquetas activadas. Por lo tanto, se postula que las micro vesículas con FT son centrales en la patogénesis de la TVP en estados de enfermedad en los que los monocitos son estimulados para expresar FT a través del factor de necrosis tumoral. Por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, sepsis, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, síndromes mieloproliferativos cursantes con leucocitosis.
- De tal manara, que el modelo sugiere que la TVP se podría iniciar a través de la interacción de estas micro vesículas circulantes con el endotelio activado de una manera similar a su interacción con las plaquetas activadas. Al igual que las plaquetas, las células endoteliales contienen grandes cantidades de P-selectina almacenadas en sus gránulos intracelulares y lo expresan en su superficie después de la activación, proporcionando un receptor para acoplar las micro vesículas portadoras de FT. También como las plaquetas, las células endoteliales activadas expresan fosfatidilserina en su superficie, comportándose como la superficie catalizadora que da inicio al

fenómeno celular de la coagulación. Por lo tanto, la generación de trombina y deposición de fibrina ocurrirían una vez que el FT derivado de micro vesículas se ha transferido a la membrana de las células endoteliales activadas.

- Otras fuentes posibles de FT, lo constituyen lo que se conoce como red o malla extracelular de neutrófilos (NET). Son estructuras de cromatina cargadas con moléculas antimicrobianas expulsadas por los neutrófilos con lo cual logran atrapar y aniquilar a varios patógenos bacterianos, fúngicos y protozoarios. En ciertas condiciones patológicas, las NET están asociadas con daño tisular severo (sepsis y ciertas enfermedades autoinmunes). Estas células y su juego de citoquinas, inducirían reclutamiento de neutrófilos y plaquetas a la pared endotelial, sobre cuya superficie de nuevo se inicia la activación de la cascada de la coagulación y trombosis (lo que se conoce como inmunotrombosis).
- En las enfermedades neoplásicas, estamos claros también existen micro vesículas circulantes tumorales, y sería ésta la fuente de FT circulante y tendencia trombótica dentro del marco del cáncer.
- Este modelo sin embargo, requiere que las células endoteliales estén activadas. Existen muchos estímulos que pueden activar el endotelio, entre ellos las infecciones, los catéteres intravasculares y los mediadores locales como el TNF- (sepsis, obesidad enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis, enfermedades mieloproliferativas crónicas etc). Mucho más comúnmente, sin embargo, es el estasis venoso lo que predispone a la trombosis venosa. Se postula que el estasis venoso resulta en la desaturación de la hemoglobina, lo que lleva a un insulto hipóxico del endotelio, y lo activa. Se ha demostrado que la isquemia activa rápidamente las células endoteliales para expresar la P-selectina, permitiendo que las micro vesículas portadoras de FT inicien coagulación y trombosis.
- Los trombos que no se resuelven comienzan a retraerse en cuestión de días. Al mismo tiempo, células inflamatorias infiltran el trombo y causan remodelación. El coágulo residual se incorpora en la pared del vaso y se forma una capa de células endoteliales en la parte superior (re-endotelización). Este proceso, llamado organización, permite un poco de flujo de sangre para reanudar, pero destruye las válvulas a lo largo de la longitud del coágulo y provoca la cicatrización de las venas. Los cambios hemodinámicos en la vena causan síndrome post-trombótico. La causa es una combinación de obstrucción venosa por coágulos residuales o cicatri-

zación venosa y reflujo venoso debido a la destrucción de la válvula.

- En definitiva el modelo actual de ETEV sugiere en algunos casos, que la estimulación o lesión endotelial proviene de una hipoxia inducida por estasis sanguíneo y/o de una lesión de la pared venosa directa/ o activación inmune. Las micro vesículas de FT de las células de monocitos/macrófagos/ NETS se atascan y se fusionan con células endoteliales estimuladas. Esta interacción implica asociación del ligando de la P-selectina (PSGL-1), sobre la micro vesícula y P-selectina en el endotelio y/o actividad de vWF también secretado en la activación endotelial. La transferencia de FT a la célula endotelial inicia el proceso enzimático de las reacciones de coagulación, que luego se producen en la superficie endotelial, dando lugar a la generación de trombina y la deposición de fibrina. Estos coágulos pueden desprenderse y embolizar a pulmón provocando el fenómeno más severo y mortal del espectro de la ETEV, la embolia pulmonar.

Hipercoagulabilidad (Factor Sanguíneo) [16,17,18]

- El término trombofilia, se refiere a una anormalidad de la sangre que conduce a un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV). Estas circunstancias genéticas o adquiridas con riesgo incrementado de TEV tienen patofisiología variable.
- En la actualidad está claro que la patogénesis de la ETEV es multifactorial, incluyendo factores de riesgo genéticos y adquiridos. Ellos juntos explican globalmente sólo aproximadamente el 40 por ciento de todos los episodios no provocados de ETEV, incluyendo trombosis de venas profundas y embolia pulmonar. La trombofilia incluye las deficiencias hereditarias de la proteínas anticoagulantes como antitrombina, proteína C y proteína S; mutaciones de función en el factor V (factor V Leiden) y genes de protrombina (protrombina G20210A); Algunas disfibrinogenemias y el aumento de los niveles plasmáticos de factor VIII de la coagulación. El polimorfismo de la metilenetetrahidrofolato reductasa (C677T) y la hiperhomocisteinemia. Otros genéticos: síndromes mieloproliferativos (policitemia, resistencia a la proteína "C" activada, trombocitemia esencial, mielofibrosis),
- Adquiridos: enfermedad inflamatoria crónica intestinal, anticoagulante lúpico (colitis ulcerosa, Crohn), anticuerpos antifosfolípidos, quimioterápicos, prótesis valvulares, síndromes de hiperviscosidad, púrpura trombocitopénica trombótica, alteraciones del plasminógeno, disfibrinogenemia, hiperestrogenismo. Ver tabla 1

Tabla 1. Condiciones Clínicas y Mecanismos Potenciales de Trombosis Utilizando Tríada Wirchow		
	Tendencia Trombótica Basal	Daño Agudo
	Aumento Genético Coagulantes	*Aumento Coagulantes Mediados por FT*
Hipercoagulabilidad	Mutación G20210A	Malignidad/Enfermedad inflamatoria Crónica Intestinal
		Insuficiencia Cardíaca/ Infección Sistémica
	Disminución anticogulantes	Administración Exógena de Anticoagulantes
	Déficit proteína S	Factor VIIa / Factor VIII
	Déficit proteína C	
	Déficit ATIII	*Pérdida Aguda de Anticoagulantes*
	Factor V de Leiden	Síndrome Nefrótico (ATIII)
		Terapia Inicio Warfarina sin Heparina
	Adquiridas	
	Malignidad	
	Hiperhomocisteinemia	
	Embarazo(hormonas)	
	Anticonceptivos Orales	
	Síndrome Nefrótico (pérdida ATIII)	
	Síndrome Antifosfolípidos	
	Incremento Factores Coagulación	
Daño Directo al Vaso Sanguíneo	*Daño vasos subagudo o crónico*	*Daño directo al vaso agudo*
	Vasculitis	Cirugía
	Síndrome Antifosfolípidos	Catéteres EV
	Hiperhomocisteinemia	Trauma
	Daño Endotelial Post QT	
Estasis Venoso		
	Edad	Hospitalización
	Obesidad	Embarazo
	Embarazo (Tercer Trimestre)	Inmovilización por parálisis/ vuelos aéreos prolongados
	Sedentarismo	compresión venosa tumoral

American Society of Hematology Book 2004

BIBLIOGRAFÍA

1. Peter Lanzer, Eric J. Topo; Pan Vascular Medicine. Integrated Clinical Management. Springer, Dec 20, 2013.
2. Goldhaber SZ. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
3. Hitosugi M, Niwa M, Takatsu A. Rheologic changes in venous blood during prolonged sitting. Thromb Res. 2000;100(5):409-412.
4. Hoffman M. A cell-base model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev. 2003;17(Suppl 1):S1-5.
5. Mal MA, Tomasov P, Hájek P, Blasko P, Hrachovinová I, Salaj P, Veselka J. The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis. Physiol Res. 2007;56(6):685-95.
6. Hoffman M, Monroe D. The Action of High-Dose Factor VIIa (FVIIa) in a Cell-Based Model of Hemostasis. Dis Mon. 2003;49:14-21.
7. José A. Páramo, E. Panizo, C pegenaute, L Lecumberri; Coagulación 2009: Una visión moderna de la hemostasia. Artículo de Revisión. Rev Med Univ Navarra, vol53;Nº1, 2009.1923.
8. Davd Motto. Clues to DVT patogénesis Blood 2011.117:1106-1107
9. Nieman MT. Protease-activated receptors in hemostasis Blood 2016 128:169-177.
10. Toni M. Ntalis. Coagulation signaling to epithelia. Blood 2016,127:3114-3116.
11. Ruf W. Tissue factor and cancer. Thromb Res 2012;130(suppl 1):S84-S87.
12. Myers DD, Hawley AE, Farris DM, et al. P-selectin andleukocyte microparticles are associated with venousthrombogenesis. J Vasc Surg. 2003;38:1075-1089
13. Andrew S. Kimball, Andrea T. Obi, Jose A. Diaz and Peter K. Henkeet al: The emerging Role of NeTs in venous Thrombosis and immunothrombosis Frontiers in Immunology. www.frontiersin.org June 2016, Vol. 7;236.
14. Gong J, Jaiswal R, Dalla P, Luk F, Bebawy M et al: Microparticles in cancer: A review of recent developments and the potential for clinical application. Semin Cell Dev Biol. 2015 Apr;40:35-40
15. Macmaster Pathophisiology Review. VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE) http://www.pathophys.org/vte/
16. Previtali E, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis. Bloood Transfus. 2011; 9: 120–138.
17. Martinelli I, et al. Inherited risk factors for venous thromboembolism. Nat Rev, Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2009; 7 (Suppl 1): 301–304.
18. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. Thromb Haemost. 2015; 114: 885-889.

Factores de Riesgo de la ETEV

Dr. Ramez Constantino Chahin Médico Internista

Los factores de riesgo primarios y secundarios conocidos están en relación con la clásica tríada que Virchow describió en el siglo XIX (estasis venosa, hipercoagulabilidad sanguínea y lesiones en las paredes vasculares); actualmente se considera que la tromboembolia venosa es el resultado de la interacción entre factores relacionados con el paciente y con el contexto, los más importantes se resumen en la Tabla 1 [1,3,4,6,7].

Los factores predisponentes son aquellos que están relacionados con su etiopatogenia. Desde el siglo pasado Virchow refirió que existían particularmente tres alteraciones que predisponían a las trombosis venosas: lesión vascular, estasis venosa y modificaciones del componente sanguíneo. Desde entonces se le conoce como Tríada de Virchow y sigue siendo vigente al momento actual, puesto que explica la mayoría de los mecanismos que predisponen al paciente a trombosis. **Estasis venosa:** Asociada a la permanencia prolongada de pie o sentado, siendo más frecuente en personas sedentarias y obesas, en pacientes postrados, como en enfermedades graves, traumatismos o postoperatorios. En los pacientes quirúrgicos, el riesgo comienza, durante la inducción anestésica debido a los efectos hemodinámicos que producen desde la disminución del gasto cardíaco hasta la venodilatación y desaparición de los mecanismos de la bomba muscular. **Trombofilias o estados de hipercoagulabilidad:** Donde el sistema de coagulación está alterado. Incluyen enfermedades neoplásicas, embarazo y diferentes terapias hormonales. En estos casos se produce un aumento del fibrinógeno y de algunos factores de la coagulación (VII, VIII, IX y X). Algunas patologías cursan con deficiencia en los inhibidores de la coagulación (proteínas C y S, antitrombina III), favoreciendo los procesos trombóticos [8,9]. **Lesiones endoteliales:** Activan las vías intrínsecas y extrínsecas de la coagulación. Se favorece la adhesividad de las plaquetas, con la liberación de sustancias capaces de estimular la coagulación en contacto con el colágeno subendotelial. Esto altera el equilibrio entre factores agregantes y antiagregantes, desapareciendo los factores del sistema fibrinolítico, como sucede en los traumatismos, vías centrales y marcapasos. Además existen zonas turbulentas en el árbol venoso que facilitan la formación de un trombo, tales como los senos valvulares. Diversos factores predisponen a los individuos al desarrollo de eventos trombóticos, entre

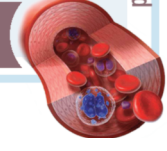


Tabla 1. Factores de Riesgo	
Factores Primarios	Factores Secundarios
Deficiencia de antitrombina III	Mayor de Edad (especial > 60 años)
Síndrome antifosfolipídico	Traumatismos, cirugía
Factor V de Leyden	Inmovilidad: Reposo en cama (> 3 días), parálisis de miembros inferiores
Mutación de la protrombina 20210	Evento cerebrovascular, IM, Enfermedad ateroesclerótica
Deficiencia de proteína C	Obesidad (IMC > 30 Kg/m2)
Deficiencia de proteína S	Insuficiencia cardíaca
Deficiencia de factor XII Deficiencia del cofactor II de la Heparina	Enfermedad pulmonar crónica, patologías endocrinas, metabólicas, anticoagulantes lupicos, síndrome anti fosfolípidos, disfibrinogenemia
Deficiencia de plasminógeno	Síndrome nefrótico
	Cateterización de vía venosa central
Hiperhomocisteinemia	Enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias intestinales
Trombofilias congénitas y hereditarias	Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva
Síndrome de plaquetas pegajosas [11]	Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, Infecciones graves
Resistencia a la proteína activada	Viajes prolongados, Deshidratación, venas varicosas enfermedad aguda no quirúrgica
Elevación de la glucoproteína rica en Histidina (GRH)	Embarazo/puerperio/anticonceptivos
	Antecedentes familiares/ Personales de ETEV
	Moduladores selectivos de los estrógenos, estimulantes de la eritropoyesis, elevación de los factores de coagulación: VII:C, VIII:C, II:C, fibrinógeno y FvW.

los que se encuentran factores hereditarios y factores adquiridos. El desarrollo de un evento trombótico se asocia con la suma de factores de riesgo. Existen criterios internacionales para estratificar los factores de riesgo en función del riesgo relativo para el desarrollo de trombosis y en función de ello se han ponderado para establecer criterios de tratamiento y de pronóstico, como por ejemplo la Internacional Escala de Caprini [10], siendo recomendada dicha escala por ser una de las más adecuada para la implementación práctica en pacientes internados en hospitales agudos en condiciones de reposo y cubre eficientemente las variables más importantes en lo que respecta al riesgo tromboembólico (Tabla 2).

La predisposición congénita a la trombosis se considera relativamente frecuente, pero su verdadera prevalencia en nuestro medio no se conoce. Debe pensarse en pacientes con Trombosis Venosa Profunda (TVP) inexplicada, en personas menores de 40 años o con tromboembolìa pulmonar (TEP) o TVP recurrente y/o historia familiar positiva [2]. La incidencia de fenómenos trombóticos aumenta con la edad hasta la octava década, siendo la edad el factor más importante. Con respecto al sexo, es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres. La recidiva de los fenómenos tromboembólicos se presenta con mucha más frecuencia en el sexo masculino. La enfermedad tromboembólica se ha comunicado en el 30-60% de los pacientes con eventos cerebrovasculares, en el 5-35% de los pacientes con infarto agudo de miocardio y en el 12% de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva cuando no reciben profilaxis. La inmovilización aun por lapsos cortos (mayores de 3 días) predispone a TVP. La frecuencia de TVP en pacientes sometidos a una simple cirugía de hernia puede ser de hasta el 5%, en cirugías mayores abdominales es del 15% al 30%, en la de cadera es del 50-70% y en lesiones medulares graves es del 50% al 100%. Debemos tener en cuenta que el 25% de las embolias posoperatorias pueden producirse luego del alta hospitalaria. El 70-90% de los trombos están en el área de la vena cava inferior, generalmente a nivel de venas femorales o ilíacas. Algunos estudios recientes mostraron un incremento de la incidencia de compromiso de venas pelvianas: periprostáticas o periuterinas. En el 10-20% de los casos, los trombos se originan en el territorio de la vena cava superior y su frecuencia se ha incrementado en relación con los procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos que se realizan en la actualidad (catéteres, marcapasos, quimioterapia, etc.). Ocurren casos idiopáticos [5] cuando un paciente no tiene factores claros de riesgo que lo predispongan (es decir, no hay un acontecimiento que la desencadene).

Tabla 2 Escala de riesgo de Joseph A Caprini

Factores de Riesgo 1 Punto

- Edad 41-60 años
- Cirugía Menor
- Historia de cirugía previa mayor (menor de un mes) Venas Varicosas
- Historia de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- Edema de miembros inferiores (actual)
- Obesidad (IMC > 25)
- Falla cardiaca congestiva < 1 mes)
- Sepsis (< 1 mes)
- Enfermedad pulmonar grave incluida neumonía, Insuficiencia respiratoria aguda (< 1 mes)
- Función pulmonar alterada
- Paciente encamado al momento actual, inmovilización por férula o yeso
- Otros factores de riesgo

FACTORES DE RIESGO FEMENINO

- Terapia de reemplazo hormonal o anticonceptivos orales
- Embarazo o postparto (< 1 mes)
- Historia de infantes nacidos muertos inexplicados, abortos espontáneos recurrentes (>0=3),
  Nacimientos prematuros con toxemia o restricción del crecimiento.
- Síndrome antifosfolipídico del embarazo
- Decolamiento placentario
- Síndrome de HELLP

Factores de Riesgo 2 Puntos

. Edad 61-74 años
. Cirugía artroscópica
. Malignidad (presente o previa)
. Cirugía mayor (> 45 minutos)
. Cirugía laparoscópica (> 45 minutos)
. Pacientes encamado (> de 72 horas)
. Inmovilización con yeso (< 1 mes)
. Acceso venoso central
. Obesidad mórbida IMC > 40

Factores de Riesgo 3 Puntos

. Edad > a los 75 años
. cirugía > 2-3 horas
. Antecedentes de ETEV
. Historia de trombosis venosa profunda / embolia pulmonar
. Historia familiar de trombosis
. Cáncer activo o quimioterapia
. Síndrome postrombótico
. Obesidad IMC > 50
. Factor V de Leiden +
. Protrombina 20210 A +
. Homocisteina elevada
. Anticoagulante lupico +
. Anticuerpos anticardiolipina elevados
. Trombocitopenia inducida por heparina
. Otras trombofilias congénitas o adquiridas

Factores de Riesgo de 5 Puntos

. Artroplastia de miembros inferiores electiva mayor
. Fractura de cadera, pelvis o pierna (< 1 mes)
. Evento cerebrovascular (< 1 mes)
. Trauma múltiple (< 1 mes)
. Lesión del cordón espinal agudo (parálisis < 1 mes)

Score total	Incidencia ETEV	Nivel de Riesgo
0- 1	< 10%	BAJO
2	10 – 20%	MODERADO
3 – 4	20 – 40 %	ALTO
5 o más	40 – 80 % 1% Mortalidad	MUY ALTO

BIBLIOGRAFÍA

1. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. Am J Med 2007;120:871-9.
2. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. Lancet 1999;353:1167-73.
3. García-Frade LF. Embarazo y trombosis. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfil, 2015.
4. García- Frade LF. Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva y trombosis. En: Tratado de trombosis. GarcíaFrade LF. México: Editorial Alfil, 2015.
5. Turpie AGG, Chin BSP, Lip GYH. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. BMJ 2002;325:887–890.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:381S–453S.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Atrial fibrillation (stroke prevention) - rivaroxaban: appraisal consultation document. 2012. Available at: http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave24/18/Consultation/DraftGuidance [accessed 21 August 2012].
8. Dahlbäck B. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism. J Clin Invest 1994; 94:923-27.
9. 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.
10. 1. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. Semin Hematol 2001;38 (Suppl 5):12-19
11. Carlos Martínez-Murillo, Sandra Quintana-González Factores de riesgo para trombosis. Revista de Hematología Vol. 6, No. 1, 2005

Prevención ETEV

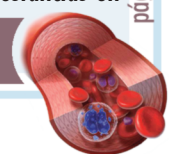
1.- Recomendaciones Generales para la Prevención

Dr. Ramez Constantino Chahin Médico Internista

Los registros realizados en distintos países demuestran que cerca de la mitad de los pacientes que necesitan prevención no la reciben en absoluto o reciben profilaxis inadecuada a su riesgo [1,2]. La Tromboembolìa Pulmonar, en países desarrollados, es una de las causas más frecuentes de muerte en pacientes hospitalizados; constituye una complicación aguda de la trombosis venosa profunda, la cual es prevenible y, por lo tanto, es una causa de muerte evitable. Actualmente, aunque disponemos de métodos muy eficaces para prevenir esta enfermedad, no hay conciencia en la práctica médica de que la profilaxis debe realizarse en forma sistemática en los pacientes de riesgo [3].

La necesidad de realizar profilaxis en el paciente hospitalizado obedece a:

1. **La elevada prevalencia de la ETEV:** la incidencia de la trombosis venosa profunda (TVP) en España se estima en unos 600.000 casos anuales y la embolia pulmonar (EP) se sitúa cercana a los 60.000. Sin profilaxis, la incidencia de TVP hospitalaria oscila entre el 10-40%.
2. **Su elevada morbimortalidad:** la ETEV provoca entre el 1% y el 2% de los ingresos hospitalarios, con una mortalidad del 11,6% para la TEP y 2,3% para la TVP[2,3]. El 40% de la TEP en pacientes hospitalizados sucede en pacientes quirúrgicos. La falta de profilaxis provoca un aumento de reingresos en el hospital y complicaciones a largo plazo por la TEP crónica y el síndrome postrombótico. La realización de tromboprofilaxis primaria en los grupos de riesgo produce una reducción de la mortalidad por este proceso del 50-75%.
3. **La relación que posee con factores de riesgo:** un elevado porcentaje de la ETEV se debe a factores de riesgo adquiridos como cirugía, traumatismos y enfermedad médica aguda. Este riesgo se ha visto aumentado en los últimos años por la longevidad de la población, por la mayor prevalencia de cáncer, porque los procedimientos quirúrgicos se han ampliado y las estancias en



las Unidades de Cuidados Intensivos son más prolongadas.

4. El elevado costo que implican tanto sus complicaciones precoces como tardías. El costo de tratar una TVP en España en 2002 se aproximaba a los 3.500 euros. La hospitalización solo por TEP genera unos gastos mínimos de 20 millones de Euros al año [4]. El costo de tratar la morbilidad tardía secundaria a dicho proceso podría aproximarse al 75% del inicial.

Pese a los riesgos bien conocidos de la ETEV, la utilización de una profilaxis adecuada sigue siendo baja en los pacientes hospitalizados. Una revisión transversal multinacional, el estudio ENDORSE, reveló que: el 64% de los pacientes quirúrgicos tenían riesgo de ETEV, pero solo el 58,5% de ellos recibió la profilaxis recomendada mientras que el 41,5% de los pacientes que presentaban riesgo, solo el 39,5% de ellos recibió profilaxis [5].

Las guías actuales recomiendan ponderar los factores de riesgo para la ETEV para poder decidir sobre la indicación o no de profilaxis [6,7]. Estas medidas preventivas pueden ser de dos tipos: No Farmacológicas (métodos físicos) y farmacológicas.

En el siguiente manual el autor de cada tema en conjunto con el editor formularon las recomendaciones teniendo en cuenta el equilibrio entre los beneficios y los perjuicios de una intervención, la calidad de la evidencia, la variabilidad en los valores y preferencias de los pacientes, y, en ocasiones, los problemas de costos.

Clase I

Los pacientes de bajo riesgo, menores de 40 años, con cirugías menores, que van a permanecer en reposo por menos de 3 días, no necesitan métodos de profilaxis. Lo mismo se recomienda para pacientes con patología médica de bajo riesgo, menores de 40 años, internados por lapsos cortos (<3 días). Solamente se recomienda la movilización precoz frecuente (A). Los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica y que no presentan riesgo adicional no requieren profilaxis (A) [8, 9]

Clase I
(Métodos no farmacológicos)

- Manguitos de compresión neumática (B).
- Medias elásticas de compresión graduada (B).
- Estos métodos se recomiendan para los pacientes que no pueden recibir drogas antitrombóticas y para los de muy alto riesgo, asociados con ellas.

Clase I (Métodos farmacológicos)

- Heparinas de bajo peso molecular (A).
- Fondaparinux (A).
- Heparina sódica 5.000 U c/12 horas para los pacientes de riesgo bajo (A).

- Heparina sódica 5.000 U c/8 horas para los pacientes de mayor riesgo (A).
- Para enfermos con múltiples factores de riesgo clínicos o quirúrgicos, a los que se considera de muy alto riesgo, se recomienda HNF 5.000 UI, 3 veces al día, o HBPM o Fondaparinux, asociado con un método mecánico (MCG o CMI) (C).

Es muy importante tomar en cuenta la función renal cuando se emplean estas drogas, especialmente las que se eliminan por esta vía (HBPM, Fondaparinux). En pacientes con depuración de creatinina menor de 30 ml/min, o creatinina plasmática superior a 2,5 mg/dl, sugerimos el empleo de HNF.

- La utilización de anticoagulantes orales (ACO), warfarina o acenocumarol en la profilaxis antitrombótica, sobre todo en cirugía ortopédica, está muy extendida (A). No se utilizan porque su inicio de acción es tardío, su respuesta varía dependiendo de múltiples factores y requiere controles frecuentes. Además, en ningún ensayo clínico aleatorizado se ha demostrado la superioridad de los ACO respecto a otros fármacos anticoagulantes [10]. Los antagonistas de la vitamina K tienen un uso limitado en la profilaxis para ETEV y asimismo han demostrado presentar un menor efecto que las HBPM en pacientes con riesgo trombótico alto.
- Los anticoagulantes orales directos (ACOD): rivaroxabán, apixabán, dabigatrán, edoxabán, etc. autorizados para la profilaxis de la ETEV en la cirugía de artroplastia de rodilla y caderas (A), puede indicarse en todos los pacientes sin restricción, salvo que tengan insuficiencia renal crónica, hepatopatía severa o reciban otros antiagregantes o anticoagulantes[11,12,13]. Los anticoagulantes orales directos son fármacos especialmente útiles cuando se requiere profilaxis extendida luego del alta hospitalaria ya que, al utilizar dosis fijas y no necesitar mayores controles, facilitan la adherencia. Tanto el rivaroxabán, como apixabán, dabigatrán y edoxabán han demostrado resultados por lo que puede optarse por cualquiera de ellos [14,15].

No se recomienda el empleo de aspirina como prevención de enfermedad tromboembólica en todos los casos (A).

RECOMENDACIONES GENERALES

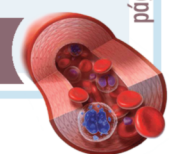
- En pacientes no quirúrgicos internados, cirugía de riesgo bajo y puntajes de riesgo bajo: no se recomiendan medidas preventivas adicionales a la deambulación temprana (Clase I, Nivel de evidencia B).
- En pacientes no quirúrgicos internados, que tengan alto riesgo trombótico: se recomienda profilaxis

farmacológica con HBPM, HNF o Fondaparinux (IB).

- En pacientes críticos: se sugiere profilaxis farmacológica con HBPM o HNF (Clase I, Nivel de evidencia B).
- En pacientes quirúrgicos con riesgo moderado intrínseco o por score quirúrgico: se recomienda la profilaxis farmacológica con HBPM o HNF (Clase II, Nivel de evidencia B), o profilaxis mecánica (Clase II, Nivel de evidencia C).
- En pacientes quirúrgicos con riesgo alto: se recomienda profilaxis farmacológica con HBPM o HNF (IB) o Fondaparinux (Clase II, nivel de evidencia C). De ser posible, se recomienda adicionar medidas de profilaxis mecánica (Clase II, nivel de evidencia C).
- En pacientes no quirúrgicos internados, o quirúrgicos que tengan indicación de profilaxis y presenten además alto riesgo hemorrágico o sangrado activo trascendente: se recomienda de ser posible, el uso de métodos mecánicos en lugar de farmacológicos (Clase II, nivel de evidencia C). Una vez superado el riesgo hemorrágico se recomienda iniciar la profilaxis farmacológica (Clase II, nivel de evidencia B).
- En pacientes operados de cirugía cardíaca: se recomienda profilaxis farmacológica (Clase II, nivel de evidencia C) y, en casos en los cuales esta no pueda indicarse por sangrado activo o plaquetopenia grave, utilizar métodos mecánicos (Clase II, nivel de evidencia C).
- En pacientes quirúrgicos con alto riesgo trombótico operados por causa neoplásica maligna y que tengan bajo riesgo hemorrágico: se recomienda profilaxis extendida por 4-5 semanas (Clase I, nivel de evidencia B).
- En pacientes quirúrgicos con alto riesgo trombótico con cirugía traumatológica mayor: se recomienda profilaxis extendida por 4-5 semanas (IIa B), con un mínimo de 10-14 días (IA).
- Los ACOD como apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabàn pueden utilizarse como alternativa en pacientes con cirugía traumatológica mayor (Clase I, nivel de evidencia B
- Las dosis son: apixabán 2,5 mg cada 12 h; rivaroxabán 10 mg una vez al día; dabigatrán 220 mg una vez al día (150 mg una vez al día en el caso de que el paciente presente una depuración de creatinina entre 30 y 50 mL/min/1,73 m2, edad mayor de 75 años o uso concomitante de amiodarona o verapamilo); edoxabàn 30 mg una vez al día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;21:1301-36.
2. Francis CW. Clinical Practice. Prophylaxis for thromboembolismin hospitalized medical patients. N Engl J Med 2007;356:1438-44.
3. A. Sánchez. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Cuad. Cir. 2000; 14: 44-54
4. Montes J, et al. Tratamiento domiciliario de la trombosis venosa profunda. Comparación de costes con la hospitalización convencional. An Med Interna. 2005; 22:369-72.
5. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet. 2008; 371: 387-94.
6. Nicolaides AN, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Int Angiol. 2013; 32: 169-77.
7. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians evidnce-based clinical practice guidelines.Chest. 2012; 141(Suppl): e195S-226S.
8. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, Bordenave L, Brehm OA, Brücke P, et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. World J Surgery 1997;21:2-8.
9. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical surgery prostatectomy: a comparative study at a single institution. J Urol 2003;169:1689-93
10. Otero Candelera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 160-9
11. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy an prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.Chest. 2012; 141(Suppl): e195S-226S.
12. Ruiz-Iban MA, Díaz-Heredia J, Elías-Martín ME, Martos-Rodríguez LA, Cebreiro-Martínez del Val I, Pascual-Martín-Gamero FJ. Las nuevas guías de profilaxis de Enfermedad tromboembólica venosa en artroplastia de cadera y rodilla electivas. ¿Nos acercamos o nos alejamos del consenso? Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2012; 56: 328-37.
13. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients:Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(Suppl): e278S-325S.
14. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. For the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358:2776-86.
15. Fuji T, Wang CJ, Fujita S, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial.Thromb Res 2014;134:1198-204.



2.- Métodos no farmacológicos (mecánicos)

Dr. Héctor R Marcano Amador Medico Internista

El potencial impacto de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) en términos de morbimortalidad y discapacidad residual y la posibilidad cierta de ejercer medidas de prevención efectivas hace imperativo la evaluación de cada una de las opciones de que disponemos a tal fin. En forma general, podemos considerar dos grandes estrategias de prevención, no excluyentes entre sí, y que podemos clasificar en métodos no farmacológicos (mecánicos) y métodos que implican el uso de drogas con efecto en los mecanismos relacionados con el sistema de coagulación (farmacológicos).

En esta sección nos dedicaremos al análisis de las estrategias no farmacológicas, que vienen siendo utilizadas desde hace muchos años y que comprenden básicamente 1) el uso de medias de compresión graduada y 2) dispositivos mecánicos de compresión intermitente.

Es bien conocido el impacto que el estasis venoso, junto al daño endotelial y la coexistencia de estado de hipercoagulabilidad tiene para el desarrollo de trombosis venosa. Estas tres características son conocidas como la "Tríada de Virchow" (figura 1) y su conocimiento es básico para la comprensión del fenómeno tromboembólico venoso. Los métodos no farmacológicos tienen como finalidad influir positivamente sobre el estasis sanguíneo y de esta manera limitar la producción de trombos intravasculares. Cuando son comparados con las medidas farmacológicas no producen resultados superiores, por lo que se recomienda su utilización conjunta [1].

Figura 1

Se recomienda el uso único de métodos mecánicos solo en pacienes de muy bajo riesgo o en aquellos cuyo riesgo hemorrágico sea muy importante, haciendo

peligroso el empleo de fármacos con efecto en los procesos de coagulación. Sin embargo, como ya fue mencionado, el uso combinado de ambas estrategias es la regla.

En un metaanálisis publicado en Circulation [2] se intentó probar la hipótesis de que los dispositivos de compresión intermitente (DCI) son tan efectivos como la profilaxis farmacológica, pero que añadir esta última a los DCI mejoraría la efectividad en reducir el tromboembolismo venoso. En este metaanálisis estratificado se estudió el efecto de los DCI en el riesgo de producción del fenómeno trombótico comparado con no utilizar estos dispositivos, uso de medias antiembólicas (compresión gradual) únicamente, profilaxis farmacológica sola y la combinación de DCI y tromboprofilaxis farmacológica.

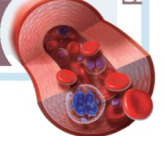
El metaanálisis comprendió 70 estudios de 15 países que cumplieron con los criterios de inclusión requeridos y abarcó un total de 16.164 pacientes hospitalizados. La calidad general de los estudios fue considerada modesta. La conclusión fue que los DCI fueron efectivos en reducir la Trombosis Venosa comparado con el no empleo de los mismos y también comparado con el uso de medias de compresión gradual (MCG) y su efecto parecía comparable al de la tromboprofilaxis farmacológica. También mostró que el uso combinado de los DCI y fármacos en forma simultánea incrementaba el efecto beneficioso sobre la producción de trombosis venosa, en especial en pacientes de alto riesgo, tales como portadores de cáncer, obesos, con trombombolismos previos o inmovilización prolongada, haciendo inapropiado el uso único de los DCI en este grupo de pacientes [3]. Estos hallazgos confirmaron los obtenidos previamente en un metaanálisis publicado por Urbankova en 2005, con pacientes tanto médicos como quirúrgicos [4].

Los Dispositivos de Compresión Mecánica Intermitente son capaces de incrementar el flujo venoso entre el 20 y el 30%, siempre que se logre una compresión gradual inferior distal-proximal, con lo cual se obtiene una reducción de Trombosis Venosa Profunda del 4 al 14% [5].

Por su parte, el uso de medias de compresión gradual requiere de prescripción específica, donde las dimensiones de la pierna del paciente debe ser registradas. Estas medidas comprenden: 1) perímetro del tobillo, 2) la zona más gruesa de la pierna y 3) y una medida localizada entre el tercio medio y superior del muslo.

Adicionalmente se deberá establecer el tipo de media a utilizar (para hombres o mujeres), y si debe llegar hasta la rodilla, el muslo o la cintura y también se deberá especificar la medida de compresión a utilizar (tabla 1).

Las medias son a veces poco toleradas por los pacientes y las principales razones para ello son sensación de incomodidad (8%), eritema (21%), prurito (12%), edema (11%) y rash (4%). Sin embargo



es de hacer notar que la presencia de úlceras activas no es una contraindicación ni limitante para su empleo. Por el contrario, se consideran útiles para la mejoría, curación y prevención de las mismas [6]. Como posible factor limitante para el uso de medias de compresión gradual podríamos mencionar la presencia de enfermedad arterial Periférica caracterizada por ausencia de pulsos periféricos. Deberá hacerse estimación objetiva de la misma y la realización del índice tobillo/brazo es insustituible en estos casos.

Es importante resaltar que en todos los pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa está indicado el uso tanto de medias de compresión gradual como de los dispositivos de compresión neumática intermitente.[7, 8]

Tabla 1

Clase	Compresión	Indicación
I (de descanso)	Baja (14 a 17 mmHg)	Várices leves. Utilidad dudosa en insuficiencia venosa crónica
II	Mediana (18 a 25 mmhg)	Várices más severas y prevención de recurrencia de úlceras.
III	Alta (25 a 40 mmHg)	Insuficiencia venosa severa y prevención de recurrencia de úlceras venosas. Poco toleradas.

BIBLIOGRAFÍA

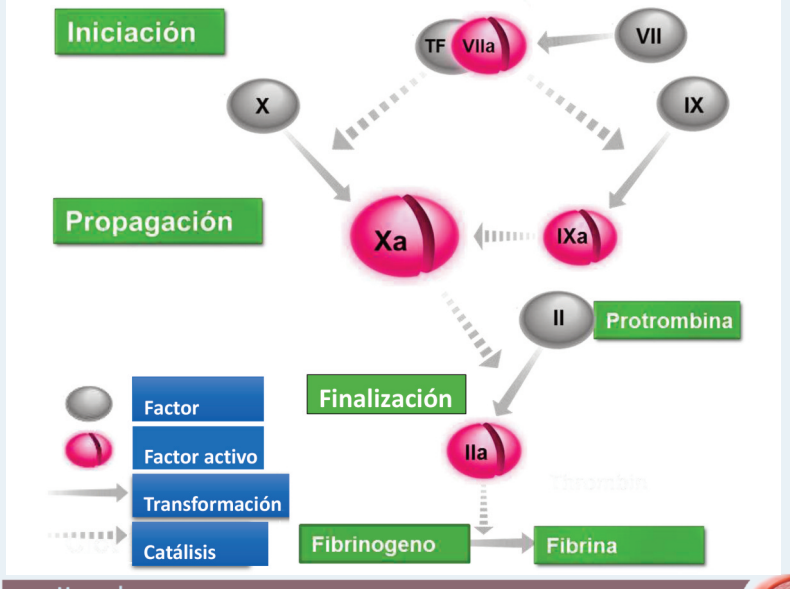
1.- IV Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica. Med Interna (Caracas)25(3):154-81
2.- Circulation 2013;128:1003-1020
3.- Obstet Gynecol.2003;101:157-163
4.- Thromb Haemost.2005;94:1181-1185
5.- Medifam. 2002;Jun 12(6):11-24
6.- EVIDENCIA en Atención Primaria vol 5:(2); 120-122
7.- Thromb Haemost 2005;94:750-759
8.- Br J Surgery 1999;86:992-1004

3.- Métodos farmacológicos: HNF, HBPM, Pentasacáridos, Anticoagulantes Orales, Agentes antiplaquetarios

Dra. Maritza Duran Castillo Médico Internista

Para la prevención farmacológica de la Tromboembolia venosa (TEV) contamos con drogas que actuan sobre diferentes blancos en las 3 fases de la coagulación: iniciación, propagación y terminación.

La fase de propagación puede ser inhibida por drogas que bloquean el factor IXa (FIXa) o el factor Xa (FXa) o sus respectivas coenzimas, factor VIII (FVIII) y factor V activado (FVa). El factor Xa está al principio de la vía comun de coagulación y forma el complejo protrombinasa cuando se une al FVa, en presencia de calcio, sobre una membrana de fosfolípidos, catalizando la canversión de protrombina (factor II) a trombina (FIIa), el cual convierte el fibrinógeno a fibrina. La inhibición del FXa, obstaculiza la generación de trombina (FIIa). El factor Xa es el sitio primario de acción de la actividad amplificada de la serina proteasa, una molécula dará origen a 1000 moléculas de trombina. Otro blanco potencial es la trombina FIIa, el cual es el producto final de la activación de coagulación, convierte al fibrinógeno en fibrina y activa los factores V, VII, XI, XIII y de los receptores activados por la proteasa plaquetaria. Los agentes cuyo blanco es la trombina, pueden prevenir la formación de fibrina. Tanto el FXa como el FIIa pueden ser inhibidos indirectamente o directamente.[1]



Las siguientes drogas van a inhibir en diferentes niveles la cascada de coagulación y pueden ser empleadas en tromboprofilaxis:

1. Heparinas no fraccionadas (HNF)
2. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): enoxaparina, dalteparina, nadroparina.
3. Antagonistas de vitamina K (AVK)
4. Anticoagulantes orales directos (AOD):

a. Inhibidores del factor II: dabigatran
b. Inhibidores del factor Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban

5. Antiplaquetarios: ácido acetil salicílico (ASA).

1. Heparina no fraccionada: La heparina es un mucopolisacárido altamente sulfatado. Su tamaño molecular va de 3.000 a 30.000 kDa con una media de 15.000 kDa. Poseee un pentasacárido de alta afinidad que solo está presente en un tercio de las moléculas y es el sitio donde se va a unir a la antitrombina (AT), esta unión promueve alteraciones en la estructura de la antitrombina y provee lugares para la unión del factor Xa y de la trombina. La unión de antitrombina a trombina será afectada por los cambios en la estructura del sitio catalítico de la antitrombina.

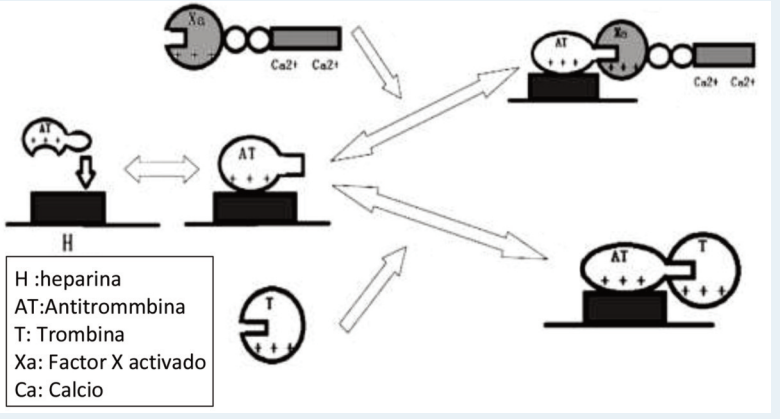
La heparina ejerce su efecto anticoagulante por 3 mecanismos:

a) Unión a la AT en el sitio del pentasacárido y posterior catalización de la inactivación de la trombina y de los factores IIa, Xa, IXa, XIa y XIIa. Este es el principal mecanismo por el cual ejerce su efecto anticoagulante.

b) Se une al cofactor de heparina II (CHII) y cataliza la inactivación del factor IIa. Esto requiere altas concentraciones de heparina y es un efecto independiente del pentasacárido.

c) Se une al factor IXa e inhibe la activación del factor X, requiere muy altas concentraciones de heparina y es in-

Mecanismos envueltos en la activación de la AT por parte de la heparina[3]



dependiente de la AT y del CH II. [2]

Mecanismos envueltos en la activación de la AT por parte de la heparina. [3]

Cuando se compara con placebo o con tromboprofilaxis mecánica, las HNF son mas efectivas en la prevención de ETEV, pero al compararla con HBPM estas son marginalmente superiores que la HNF.

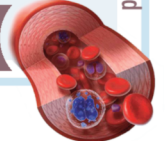
La dosis que se usa para prevención es la de 5000 uds vía subcutánea dos o tres veces al día. En relación a cuál dosis usar, un metanálisis de 12 estudios mostró una reducción no significativa de eventos tromboembólicos venosos con la dosis de tres veces al día en comparación con la de dos veces al día, con un riesgo de sangrado significativamente mayor. [4]

Por otro lado, en un segundo metanálisis, realizado por Wein L y colaboradores en 2007, al compararse con placebo la HNF tres veces al día fue mas efectiva en tromboprofilaxis que la dosis de dos veces al día y finalmente un tercer metanálisis, no encontró diferencias entre ambas dosis en efectividad o en sagrado mayor. [5]

La Heparina es económica y su dosis no necesita ser ajustada en el caso de insuficiencia renal. Entre sus desventajas figura la trombicitopenia inducida por heparina (TIH) , que se produce por anticuerpos dependientes de la heparina de la subclase IgG, que al unirse al receptor Fc sobre la superficie plaquetaria, la activa. Las plaquetas activadas son removidas de la circulación y origina trombocitopenia. Se debe monitorizar el contaje plaquetario durante el uso de la HNF [2]. Tiene indicación en la prevención de TEV en pacientes con patología médica y con patología quirúrgica.

2. Heparinas de bajo peso molecular: Se derivan de la depolimerización química o enzimática de la HNF. Su peso molecular va de 2000 a 9000 kDa. Las HBPM difieren en el método de depolimerización, sus propiedades fármacocinéticas, el perfil de anticoagulación y el régimen de dosis recomendada, no son intercambiables unidad por unidad. Tienen una actividad inhibitoria reducida contra la trombina relativa al factor Xa. Cada HBPM tiene una cantidad diferente de actividad endógena anti xa y anti IIa. [2]

Las HBPM tienen una alta biodisponibilidad después de la inyección subcutánea, una vida media mas larga que la HNF y mucho menos variación interindividual en la respuesta anticoagulante ante una dosis dada, esta respuesta a una dosis fija correlaciona con el peso del paciente. Pueden ser administradas una o dos veces al día, sin necesidad de monitoreo.[6] Solo es necesario ajustar la dosis en caso de embarazo, obesidad mórbida o falla renal ya que se eliminan por esta vía. La acumulación después de múltiples dosis profilácticas de enoxaparina, es rara pero ocurre, en pacientes con depuración de creatinina menor o igual a 30, el aclaramiento anti Xa se redujo en un 39% y la exposición a la droga fue 35% mayor que



en aquellos con depuración de creatinina mayor de 30 ml/min. La data con otras HBPM es limitada. A pesar de eso no se ha visto aumento de sangrado a estas dosis. Existe un estudio con dalteparina donde fue administrada subcutaneamente a dosis de 5000 ui/día en pacientes con depuración estimada menor de 30 mL/min, no hubo acumulación de droga o aumento del riesgo de sangrado. Para enoxaparina se recomienda en pacientes con dep de creatinina menor de 30, una dosis de 30 mg/día. Las HBPM tienen una incidencia de TIH, tres veces menor que la de la HNF, ya que la unión a PF4 es reducida pero igual pueden formar complejos con PF4 que se pueden unir a los anticuerpos TIH y hay reactividad cruzada. El riesgo de osteoporosis es menor. [2]

Estas drogas tienen extensa evidencia en tromboprofilaxis de pacientes que han ido a cirugía general abdómino torácica, reemplazo de cadera o rodilla, fractura de cadera, cirugía oncológica, en trauma del cordón espinal, neurocirugía, en pacientes con ictus, y con otra patología médica. El momento óptimo para comenzar la tromboprofilaxis con HBPM está entre 2 horas previas a la cirugía y 6 a 8 horas del post operatorio. La administración previa a la cirugía se asocia con aumento del sangrado. En poblaciones con patología médica, un metanálisis que excluyó pacientes de alto riesgo para ETEV, encontró que al comparar contra placebo HNF y HBPM ambas se asociaban con un menor riesgo de TVP y de EP sintomática y fatal, sin efecto sobre mortalidad o trombocitopenia. Se reportó aumento de hemorragia mayor con el uso de heparina y comparada a HNF, la HBPM se asoció con menor riesgo de TVP y menor sangrado mayor.[7] Un metanálisis que comparó la efectividad y seguridad de Enoxaparina, dalteparina, nadroparina y certoparina en la prevención de ETEV en pacientes con patología médica encontró que estas drogas son similares en eficacia para prevenir mortalidad y eTEV y en riesgo de sangrado mayor o menor. Enoxaparina, nadroparina y certoparina son similares en prevención de EP y de TVP[8]. En poblaciones de alto riesgo, pacientes con ictus, al compararse con HNF la HBPM fue asociada con mayor reducción de TEV y en aquellos criticamente enfermos, la dalteparina (estudio PROTECT), se comparó con HNF y se asoció con mayor reducción de EP pero no tuvo mejor efecto sobre TVP, sangrado, mortalidad o costo[9].

Dosis recomendada:

Enoxaparina: 40 mg VSC od. En cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, en Norte América se usa la dosis de 30 mg vsc b.i.d.

Dalteparina: 5000 unidades VSC od.

Tinzaparina: 4500 antiXa VSC od

Nadroparin: 3800 uds antiXa od

La enoxaparina es de elección para tromboprofilaxis tanto en pacientes con patología médica, quirúrgica y en mujeres embarazadas. [10]

3. Fondaparinux: Es un pentasacárido cuya estructura es modelada de la secuencia del pentasacárido en la heparina, el cual se une a la antitrombina III y es modificado para tener mayor afinidad. Una vez unido a la antitrombina III sufre un cambio en su conformación y se une al factor Xa, y de esa manera inhibe la cascada de coagulación y la generación de trombina. Es un inhibidor indirecto del factor Xa. Su peso molecular es de 1.728 kDa, su vida media es de 17 horas. La eliminación es por vía renal y está contraindicado en Dep de creatinina menor de 30 mL/min.

Una revisión Cochrane que evaluó los efectos de los pentasacáridos vs otros métodos en tromboprofilaxis en 25 estudios, en un total de 21.004 participantes, encontró que hay evidencia de moderada a alta calidad que muestra que fondaparinux es efectivo en la prevención a corto plazo de TEV al compararse con placebo. Reduce TEV, TVP y EP total y TEV sintomática sin mostrar reducción en muertes al compararse con placebo. Evidencia de baja a moderada calidad, muestra que fondaparinux es mas efectivo para prevención a corto plazo de TEV cuando se compara con HBPM y puede reducir TEV total así como TVP sin demostrar reducción en muertes. Pero al mismo tiempo aumenta el sangrado mayor al compararse con placebo y con HBPM. Existe un estudio que lo comparó con AVK , a un INR entre 2 y 2,5 y a dosis de 2,5 mg/día para prevención de TEV en pacientes que iban a cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, este estudio fue pequeño y los puntos finales de eficacia y seguridad fueron raros. Un estudio comparó fondaparinux y edoxaban y uno pequeño con tromboprofilaxis mecánica, pero esta evidencia fue insuficiente para permitir cualquier conclusión. Por ende, cuando se elige fondaparinux para profilaxis es importante prestar atención al riesgo de sangrado y de trombosis. La gran mayoría de los datos se obtuvieron de pacientes que iban a cirugía ortopédica, reemplazo de cadera: PENTATHLON: fondaparinux 2,5 mg/día, comenzado 8 horas después de la cirugía vs , enoxaparina 30 mgs vsc b.i.d, comenzando 12 a 24 horas post cirugía. EPHESUS: fondaparinux vs 40 mgs de enoxaparina od, comenzando 12 horas antes de la cirugía y seguido 12 a 24 horas post cirugía de fractura de cadera y reemplazo de rodilla. La data en pacientes con patología médica y cirugía abdominal existe pero es mas escasa (estudios ARTEMIS, APOLLO: fondaparinux comenzando 6 horas post cirugía vs compresión neumática intermitente, PEGASUS: fondaparinux 2.5 mg vs dalteparina 2500 uds vsc 2 horas antes de la cirugía y 12 horas después, seguido por 5000 uds día por 5 a 9 días). [11]

La dosis recomendada para tromboprofilaxis es la de 2.5 mg vía subcutánea una vez al día. Puede ser usado en tromboprofilaxis en pacientes con patología médica, pacientes que van a reemplazo

de cadera, rodilla, que han sufrido fractura de cadera y que van a cirugía general abdominal.

4. Antagonistas de la vitamina K (Warfarina o Acenocumarol): Son derivados sintéticos de los 4- hidroxicumarínicos que inhiben la enzima hepática vitamina K epóxido reductasa, la cual requiere vitamina K para la carboxilación post translacional de los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como de la proteínas inhibidoras de la coagulación C y S. Como resultado, los factores parcialmente carboxilados o decarboxilados son producidos en el hígado con actividad biológica reducida y reemplazan los factores normales de coagulación después de que son eliminados del plasma. Todo esto se traduce en una reducción del potencial para la generación de trombina. [1]

En el caso de pacientes con patología médica iniciar warfarina si estos no están previamente anticoagulados no es apropiado para prevención de TEV inmediata o a corto plazo dado que el efecto anticoagulante es retardado y no ocurre hasta 36 a 72 horas posterior a su administración. Además los pacientes hospitalizados tienen habitualmente comorbilidades que interfieren con la predicción del efecto anticoagulante.[1] En el caso de los pacientes quirúrgicos se puede comenzar el antagonista de la vitamina K previo a la cirugía, al momento o en el postoperatorio para prevenir TEV, estas dos últimas modalidades pueden no prevenir la formación de pequeños trombos venosos ya que el efecto antocoagulante no se alcanza sino hasta el 3er o 4to día. A pesar de esto warfarina es efectiva en prevenir la extensión del trombo si este está presente. En USA se emplea como tromboprofilaxis en cirugía ortopédica. Se ha comparado en estudios con HBPM, aspirina y con compresión neumática intermitente y ha mostrado ser superior con tendencia al aumento del sangrado. Profilaxis con AVK por 10 a 14 días, resultó en 18 menos

Ventajas y desventajas de la Warfarina [12]

Ventajas	Desventajas
Muy efectiva	Alta unión a albúmina
Oral	Metabolismo hepático CYP2C9
Buena absorción	+100 drogas interactúan con ella
Bien documentada	Muchos alimentos y productos vegetales pueden alterar su efecto anticoagulante
Efecto reversible	Polimorfismos genéticos que pueden alterar la respuesta
Barata	Impredecible
	Inicio de acción retardado
	Requiere monitoreo

eventos de TEV y siete mas de sangrado mayor por 1000. [13]

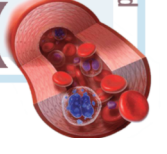
La indicación es entonces para tromboprofilaxis en cirugía ortopédica mayor con un INR en 1.5 [14]

5. Aspirina en tromboprofilaxis: El papel del ácido acetilsalicílico (ASA) en la tromboprofilaxis aún no está bien establecido, en el 2008 las guías del ACCP así como las guías NICE se pronunciaron en contra del uso de ASA para prevención de TEV[15]. En cambio en el 2012 las mismas guías del ACCP recomiendan ASA como una alternativa favorable a otros anticoagulantes en pacientes que van a artroplastia total de cadera y total de rodilla. El uso de ASA en tromboprofilaxis es atractivo por su bajo costo, administración oral y no requerimiento de monitoreo de laboratorio. [14]

ASA actua inhibiendo de manera irreversible la ciclooxigenesa a través de la acetilación del aminoácido serina con una afinidad 170 veces mayor por COX-1 sobre COX-2. Esto bloquea la producción de la prostaglandina H2 y la activación plaquetaria dependiente del TXA2. La inhibición de COX-1, produce el efecto antitrombótico de las bajas dosis de ASA. A mayores dosis, ASA también inhibe la síntesis de prostaciclina (PGI-2), mediada por la COX-2 que impide la agregación plaquetaria e induce vasodilatación.

La evidencia del papel de ASA en prevención de TEV, ha estado rodeada de incertidumbre. Hay un viejo metanálisis de 1994 que mostró que ASA es superior a placebo en prevención de TEV, lo mismo hizo el estudio PEP que empleó dosis de 160 mg de ASA, hay que señalar que a estos estudios se les atribuyeron algunas fallas metodológicas y en ellos se observó aumento del sangrado mayor con ASA. Al considerar ASA vs otros anticoagulantes, en 778 pacientes sometidos a reemplazo de cadera, mas recientemente, fue comparada a dalteparina en tromboprofilaxis extendida, después de haber recibido 10 días de dalteparina previo a la aleatorización. En este caso aspirina mostró ser no inferior a dalteparina en prevención de TEV. Tres estudios en cirugía ortopédica sugieren que ASA es tan efectiva como las HBPM . Las guías del ACCP de 2012 consideraron a aspirina entre los agentes a utilizar en cirugía de reemplazo de cadera, rodilla o de fractura de cadera. A pesar de esto no es el agente preferido ya que hay otras opciones que hasta ahora han demostrado ser mas efectivas. Son necesarios estudios con mayor poder para justificar el uso de ASA en tromboprofilaxis extendida en cirugía ortopédica y oncológica. En pacientes con patología médica al ser comparada con HBPM los estudios han mostrado que no hay beneficio significativo o que es inferior, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes. [16]

6. Anticoagulantes orales directos: A diferencia de las HNF, HBPM y los AVK que inhiben múltiples factores, estos



fármacos tienen como blanco un factor específico en la cascada de coagulación. Dabigatran actúa como inhibidor directo de la trombina (Factor IIa), y rivaroxaban, apixaban y edoxaban inhiben en forma directa al factor Xa. La heparina no fraccionada, las de bajo peso molecular y los pentasacáridos requieren un cofactor plasmático, la antitrombina, para ejercer su efecto antitrombótico. Los inhibidores directos, tanto de trombina como del Factor Xa, son moléculas pequeñas, no péptídicas que se diseñaron para bloquear el sitio catalítico activo de esas enzimas sin requerir cofactores e independientemente que estos factores estén libres o unidos al trombo. [12]

Los AOD están ahora incluidos en las guías de práctica clínica para su uso en tromboprofilaxis después de cirugía ortopédica (reemplazo de cadera y rodilla) de instituciones científicas como: el ACCP, AAOS, NICE, SIGN y el NHMRC.

Estos fármacos tienen como ventajas sobre las HBPM, la administración oral y el no producir trombocitopenia Inducida por heparina, y sobre los AVK el no requerir monitoreo de laboratorio, así como un inicio de acción rápido, menos interacciones con drogas, no interferencia de la dieta y una vida media corta. Entre sus desventajas está la excreción vía renal, que hace que estén contraindicados si la depuración de creatinina es < 30mL/min y su alto precio. Están contraindicados en el embarazo y no se recomienda su uso durante la lactancia.

Dabigatran: Es un inhibidor de la trombina que es administrado como una prodroga con 6% de biodisponibilidad que es convertida al agente activo, dabigatran. Actúa inhibiendo directamente la trombina y evita la conversión de fibrinógeno a fibrina, también inhibe la activación de las plaquetas por la trombina y la activación de los factores V, VIII y IX por parte de la

Propiedades químicas y farmacológicas de los anticoagulantes orales directos

AOD	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban
Molécula blanco	Xa	IIa	Xa	Xa
Dosis	10 mg x 1	220 mg x 1	2.5 mg x 2	30 mg x 1
1ra dosis en PO	6-10 h	1-4 h	12-24 h	6-24 h
Biodisponibilidad	80%	6%	50%	60%
Vida (h)	9-13	12-14	8-15	9-11
Excreción renal	35% *	80%	25%	35%
Interacciones de drogas	Inhibidores e inductores CYP3A4, Pgp	Inhibidores e inductores P-gp	Inhibidores e inductores CYP3A4, Pgp	Inhibidores e inductores P-gp

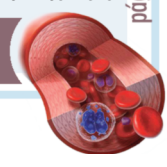
* (Updated EHRA practical guide for use of the non-VKA oral anticoagulant Europace Advance Access published August 31, 2015)

trombina. Su eficacia y seguridad se ha estudiado en cirugía de reemplazo de cadera y de rodilla en los estudios RENOVATE, RENOVATE 2, REMODEL y REMOBALIZE, estos estudios mostraron que dabigatran a la dosis de 220 mg/día tuvo una eficacia similar a 40 mg de enoxaparina en prevención de TEV pero no cuando se comparó a la dosis de 30 mg b.i.d que es usada como prevención en Norte América. La incidencia de sangrado fue igual en ambos grupos. Se han realizado estudios en la vida real el más largo ha incluido 5292 pacientes y confirma la eficacia en prevención, otros muestran mayor incidencia de TEV. Algunos estudios han mostrado que puede llevar a mayor incidencia de dehiscencia de la herida, hallazgo que no ha sido consistente en otros estudios.

La dosis recomendada para profilaxis es la de 220 mg/día comenzando 1-4 horas posterior a la cirugía con 110 mg. En pacientes con depuración de creatinina <50mL/min se recomienda la dosis de 150 mg comenzando con 75 mg el día de la cirugía. Está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <30mL/min [18]

Rivaroxaban: Es un inhibidor directo del factor Xa. El uso de rivaroxaban en cirugía ortopédica, se apoya en 4 estudios fase 3 del programa RECORD y más recientemente en el estudio XAMOS. En estos estudios, se comparó la eficacia y seguridad de rivaroxaban, comparado con enoxaparina, en la prevención de TEV. Los estudios RECORD 1 y 2 incluyeron pacientes sometidos a reemplazo total de cadera y RECORD 3 y 4 pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla. En estos 4 estudios y en alguno de los metaanálisis posteriores, se demostró la superioridad de rivaroxaban al compararse a enoxaparina. En relación a sangrado, este fue mayor aunque no estadísticamente significativo, en el grupo que recibió rivaroxaban[18]. El registro ORTHO-TEP, evaluó en forma retrospectiva a 5.061 pacientes a quienes se les practicó reemplazo de rodilla o cadera en un centro, comparando HBPM vs rivaroxaban, y concluyó que la tromboprofilaxis con rivaroxaban es más efectiva que la HBPM sin aumentar el riesgo de sangrado, en una población de pacientes no seleccionados[19]. Por otra parte, el estudio de vida real XAMOS, incluyó 17.701 pacientes de 252 centros y 37 países, mostró que rivaroxaban es efectivo y tan seguro o más que la enoxaparina[20]. En Canadá, otro estudio prospectivo, observacional, sin intervención, fase IV, con seguimiento a 3 meses. que incluyó 3914 pacientes a quienes se les practicó artroplastia total y se les administró Rivaroxaban 10 mgs/día por 15 días mostró una incidencia de TEV sintomático a los 3 meses de 0,5%, de EP de 0,7% con una tasa de sangrado mayor mientras estaban en tromboprofilaxis de 0,1%.[21]

Por el contrario, en el estudio MAGELLAN, el cual se realizó en pacientes con patología médica, el beneficio clínico neto



se inclinó al no uso de rivaroxaban en la prevención de TEV en esta población[22]. El estudio MARINER actualmente en proceso, reevaluará el papel de rivaroxaban en la prevención de TEV en pacientes con patología médica.

Hasta el momento rivaroxaban a dosis de 10 mg/día, tiene indicación en la prevención de TEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica RTC y RTR, se administra 6-10 horas posteriores a la cirugía, una vez que se haya alcanzado la hemostasia. Su uso no ha sido estudiado en pacientes con Dep de creatinina <30mL/ min. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa[18].

Apixaban: es un inhibidor del factor Xa. Tiene la menor excreción renal de todos los AOD. Su uso en prevención de TEV se base en 3 estudios ADVANCE 1-2 Y 3 y en metaanálisis, realizados en cirugía de RTC y RTR. En estos estudios se demostró la eficiencia y seguridad de apixaban en tromboprofilaxis. Cuando se comparó la dosis europea de profilaxis de enoxaparina de 40 mgs día, esta fue menos efectiva que apixaban, esto no sucedió con la dosis norte americana de 30 mgs vsc de enoxaparina dos veces al día. En un metaanálisis apixaban parece ser más efectivo en la prevención de TVP y no en la de EP. Villa y colaboradores basados en ese metaanálisis tienen preocupaciones sobre la eficacia de apixaban en la prevención de EP.

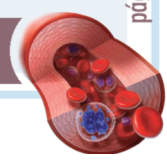
En los pacientes con patología médica el estudio ADOPT mostró que apixaban fue no inferior a enoxaparina en prevención de TEV (RR de 0,87;IC95% 0,62-1,23;p=0,44), pero en sangrado mayor fue mayor en forma significativa en el grupo de apixaban que en el de enoxaparina (RR de 0,81;IC95%b0,65-1; P<0,001)[23]

Apixaban está indicado en la prevención de TEV en cirugía ortopédica RTC y RTR a la dosis de 2,5 mg cada 12 horas, comenzando 12-24h posteriores a la cirugía.

Edoxaban: Es el más nuevo de los AOD, es un inhibidor del factor Xa. Tres estudios fase 3, con menor número de individuos incluidos que en los estudios de los otros AOD, evaluaron su uso después de cirugía de RTC, RTR y fractura de cadera, en ellos edoxaban resultó ser más efectivo que enoxaparina en la prevención de TEV. La incidencia de sangrado fue menor en el estudio en pacientes con fractura de cadera y en el RTC pero no en el de RTR, pero la seguridad fue estadísticamente similar a la de enoxaparina. La duración total de la tromboprofilaxis fue más corta, estos estudios se realizaron en población asiática, principalmente japonesa, lo que sugiere que harían falta más estudios en población occidental. Está aprobado para su uso en Japón y otros países asiáticos para prevención de TEV después de cirugía ortopédica mayor a dosis de 30 mg/día comenzando 6-24 horas después de la cirugía. [18]

BIBLIOGRAFÍA

1. Cosmi B. «An update on the pharmaceutical management of thrombosis.» Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2016.
2. García DA, Baglin TP, weitz JI, Sanama MM. «AT9 Parenteral Anticoagulants.» CHEST, 2012;141 (2: e24S-e43S.
3. Jin N, Gopinath S. «Potential blood clotting factors and anticoagulants.» Bioomedicine & Pharmacotherapy , 84, 2016: 356-365.
4. King CS, Holley AB, Jackson JL. «Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis.» Chest, 2007;131: 507.
5. Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. «Dosing frecuency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis.» Chest, 2011;140: 374.
6. Shirvanian S, Tapson VF. «Venous thromboembolism: identifying patients at risk and establishing prophylaxis.» Curr Med Res Opin , 2015 : 31 (12):2297-311.
7. Alikhan R, Bedenis R, Cohen AT. «Heparin for the prevention of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction).» Cochrane Database Syst Rev, 2014;: CD003747.
8. Dooley Ch, Kaur R, Sobieraj D. «Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins for venous thomboembolism prophylaxis in medically ill patients.» Current Medical Research and opinion, 2014, 3:: 367-380.
9. Group, Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials. «Dalteparin vs unfractionated heparin in critically ill patients.» N Engl J Med, 2011;3641305. (Menaka P 2017)
10. Menaka P, Douketis J. «Prevention of venous thromboembolic disease in acutely ill hospitalized patients.» Uptodate, 2017: Mar.
11. Dong K, Song Y, Li X, Ding J, Gao Z, Lu D, Zhu Y. «Pentasaccharides for the prevention of venous thromboembolism (Review).» Cochrane Library, 2016, issue 10.
12. Pérez J y colaboradores. «Nuevos paradigmas en anticoagulación oral, nuevos anticoagulantes orales, Anticoagulantes Directos (ACOD)» Página web SVMI
13. Ageno W, Gallus A, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek E, Palareti G. «Oral Anticoagulant Therapy At9.» CHEST, 2012: e44S-e88S.



14. Falck-Ytter Y, Francis C, Johanson N, Curley C, Dahl O, Schulman S, Ortel T, Pauker S, Colwell C. «Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients AT9.» CHEST, 2012: e278S-e325S.
15. Nice Guidance «Venous thromboembolism: reducing the risk for patients in hospital» Clinical Guideline, January 2010
16. Sahebally S, Healy D, Walsh S. «Aspirin un the primary prophylaxis of venous thromboembolism in surgical patients.» The Surgeon, Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburh and Ireland, 2015.
17. Heidbuchel H et al «European Heart Rythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation »Europace,2013,15,625-651
18. Papadopoulos D, Kostas Agnantis J, Gkiatas J, Tsantes A, Ziara P, Korompilias A. «The role of new oral anticoagulants in orthopaedics: an update of recent evidence.» Eur J Orthop Surg Traumatol, marzo, 2017
19. Beyer-Westendorf J, Lützner J, Donath L, et al. «Efficacy and safety of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin or rivaroxaban in hip and knee replacement surgery. Findings from the ORTHO-TEP registry» Thromb haemost.2013;109:154-163.
20. Turpie AG, Haas S, Kreutz R, Mantovani L, Pattanaya CW et al. «A non-interventional comparison of rivaroxaban with standar of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17.701 patients with propensity score adjustment.» Thromb haemost.2014;111:94-102.
21. Gomez D, Razmjou H, Donovan A, Bansal V, Gollish J, Murnaghan J. «A phase IV study of thromboembolic and bleeding events following hip and knee arthroplasty using oral factor Xa Inhibitor»The Journal of Arthroplasty.2017;32:958-964
22. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulus AC, MAGELLAN Steering Committee. «Rivaroxaban for the thromboprophylaxis in acute ill medical patients»New England J Med 2013;368(6):513-23
23. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, Weitz JI.« Apixaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients»New England J Med. 2011;365(23).2167-77.

4.- Recomendaciones de prevención en poblaciones especiales

4.1 Unidad de Cuidados Coronarios. Unidad de Cuidados Intensivos

Dra. Eglee Castillo González Médico Internista y Cardiólogo

Debemos tener presente que los pacientes que ingresan a estas Unidades son pacientes con alto riesgo de Trombosis Arterial (TrA) y Tromboembolia venosa (TEV) y en consecuencia tienen altas tasas de morbimortalidad por ictus cardioembólico, Ttromboembolia periférica y muerte súbita (MS). Así mismo es frecuente la presencia de arritmias como fibrilación auricular paroxística (fa) que también aumenta el riesgo de trombosis en pacientes con cardiopatías como Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección reducida (ICrFE).1 Los fenómenos trombóticos se explican por la triada de Virchow: enlentecimiento de flujo sanguíneo, anormalidades en endotelio y alteración de componentes de la sangre. [1]

En la profilaxis de trombosis en pacientes con trastornos del ritmo como fa, debe considerarse siempre el cálculo del riesgo de cada paciente antes de iniciar el tratamiento con anticoagulantes, bien sea antagonistas de vitamina K o los anticoagulantes orales directos (AOD). La Escala de CHA2DS2VASc[2], por ejemplo evalúa el riesgo de Ictus en pacientes con fibrilación auricular, basado en puntaje de acuerdo a la presencia en el paciente de:

C: insuficiencia cardiaca	1 punto
H: hipertensión arterial	1 punto
A: edad mayor de 75 años	2 puntos
D: diabetes	1 punto
S: ictus	2 puntos
V: enfermedad vascular	1 punto

(antecedentes de infarto del miocardio IM, placa aortica, enfermedad arterial periférica)

A: edad (entre 65 y 75 a)	1 punto
Sc: sexo femenino	1 punto

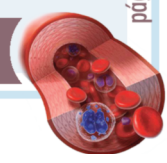
También debe considerarse el riesgo de sangrado del paciente al iniciar los anticoagulantes con escalas de riesgo como HAS-BLED3:

H: hipertensión arterial	1 punto
A: función renal y hepática	1 punto /cada una

(diálisis, transplante renal, creatinina $\geq$2,3 o elevación de bilirrubina 2 veces normal o transaminasas 3 veces normal)

S: ictus	1 punto
B: sangrado	1 punto
L: INR lábil	1 punto
E: edad 65 a.	1 punto
D: drogas o alcohol	1 punto /cada una

(uso concomitante de antiplaquetarios o AINES, abuso de alcohol)



Se han publicado estudios sobre el uso de antitrombóticos en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) en ritmo sinusal. El estudio WATCH4, que incluyó 1567 pacientes con tres brazos de tratamiento: aspirina 162mg/dia, clopidogrel 75mg/dia o warfarina hasta alcanzar INR entre 2,5 y 3. Los resultados no mostraron diferencias en reducción de muerte por cualquier causa, IM no fatal o ictus no fatal. Otro estudio aleatorizado WARCEF5, comparó aspirina 325mg/dia con warfarina titulada hasta alcanzar INR de 2,75, en una muestra de 2305 pacientes con el objetivo primario de: tiempo para un primer evento de ictus isquémico, hemorragia intracerebral o muerte por cualquier causa. No se demostró diferencias entre aspirina o warfarina para este punto final primario.

Los AOD han demostrado ser al menos equivalentes en eficacia y seguridad a sus comparadores enoxaparina y warfarina en prevención y tratamiento de TEV, prevención de ictus y embolismo sistémico en pacientes con fa no valvular y prevención secundaria en síndrome coronario agudo, demostrando además menor sangrado intracraneal significativo comparados a warfarina. [6,7]

En pacientes con IC debe considerarse anticoagulación, cuando se haya demostrado presencia de trombo intracavitario, ataque isquémico transitorio, IC derecha con hipertensión pulmonar, reposo en cama prolongado, presencia de arritmia tipo FA.

Aneurisma en ventrículo izquierdo: es un factor de riesgo para presencia de trombo posterior a IM, así como la aparición de nuevo trombo mural. Estos han sido reportados en un 50% de pacientes que van a cirugía. Este riesgo de trombo aumenta en los primeros 3 meses post IM, mas aun si el paciente presenta disfunción ventricular y es mujer.[8]

Los Anticoagulantes orales directos (ADO): en subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca del estudio RE-LY (RandomizedEvaluation of Long TermAnticoagulationTherapy), dabigatran vs warfarina, con una media de seguimiento de 2 años, el beneficio de dabigatran fue similar en pacientes con o sin IC[9]. Rivaroxaban en el estudio ROCKET-AF, no fue diferente a warfarina en eficacia o seguridad en pacientes con IC. Apixaban en el estudio ARISTOTLE, fue superior a warfarina en prevención de ictus o embolismo en pacientes con IC y fracción de eyección reducida. En estos tres estudios se demuestra superioridad de los AOD sobre warfarina si los pacientes no están en IC pero efectos similares a warfarina si los pacientes están en IC. [9]

Qué dicen las guias en relación a anticoagulación en IC con ritmo sinusal? [10]

- Guías Europeas (2008): En trombo intracavitario detectado por imágenes o presencia de tromboembolìa sistemica. En 2012, no recomiendan la anticoagulación si el paciente está en ritmo sinusal.

- Guías ACC/AHA (2009): Se justifica la anticoagulación en presencia de ETEV previa, riesgo aumentado de tromboembolía, miocardiopatía dilatada o antecedente familiar directo de tromboembolia.
- Guías HFSA (2010): Embolia pulmonar o sistémica incluido ictus o ataque isquémico transitorio, miocardiopatía sintomática o asintomática, IM anterior extenso, IM con evidencia de trombo mural, miocardiopatía dilatada con FE 35%.

No se recomienda la combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulación, a menos que haya presentado un síndrome coronario agudo u otra enfermedad arterial que lo amerite, por el alto riesgo de sangrado.[9] Está indicada la anticoagulación cuando haya tromboembolia previa, trombo intracardiaco, IC derecha con hipertensión pulmonar.[10]

El estudio COMMANDER-HF[11] , se encuentra evaluando pacientes con exacerbación de IC, disminución de FE 40% y enfermedad arterial coronaria, aleatorizados a ribaroxaban o placebo. El punto final primario: compuesto de mortalidad por todas las causas, IM o ictus. Punto final de seguridad en relación a sangrado.

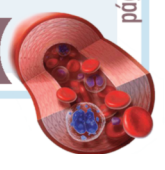
En todo paciente que ingresa a UCC o UCI, con diagnósticos como síndrome coronario agudo, ictus, IC aguda; siempre considerar el balance entre beneficio y riesgo de sangrado antes de iniciar terapia con anticoagulación, calcule el riesgo individual de su paciente. Ciertas condiciones como trastornos del ritmo tipo fibrilación auricular, aneurisma ventricular y disfunción ventricular severa post infarto incrementan el riesgo de trombosis, así como trastornos renales/hepáticos, HTA severa, uso de drogas o alcohol aumentan el riesgo de sangrado.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A Joint Consensus Document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. Eur J Heart Fail 2012; 14: 681-85.

2.- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijins HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest 2010; 137: 263-72.

3.- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijins JGM and Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1 year Risk of Major Bleeding in Patients whit Atrial Fibrillation. The Euro Heart Survey. Chest 2010; 138: 1093-100.



4.- Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Amstrong PW, Cleland JGF, Ezekcwitz M et al. Randomized Trial of Warfarin, Aspirin and Clopidogrel in Patients with Chronic Heart Failure: The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) Trial. Circulation 2009; 119: 1616-24.
5.- Homma S, Thompson JLP, Pullcino P, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink J, Ammon SE et al. WARCEF investigators. Warfarin and Aspirin in Patients with heart failure and Sinus Rhythm. N Eng J Med 2012; 386: 1859-69.
6.- Van Diepen S, Helkamp AS, Patel MR, Becker RC, Brealhardt G, Hacke W et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban in patients with heart failure and non valvular atrial fibrillation, insights from Rocket AF. Circ heart fail 2013;6: 740-47.
7.- Granger GB, Alexander JH, McMurray J, Lopes RD, Hayleek EM, Hanna M et al. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.
8.- Diet F, Erdman E Thromboembolism in heartfailure: whoshould be treated?.. EuropeanJournal of HeartFailure 2000; 2: 355-63
9.- VanGelder I, Van Veldhuisen D, Lyp G. New oral anticoagulants in heartfailure. EuropeanJournal of heartfailure 2013; 15: 966-73.
10.- Lyp G, Ponikowski P, Andreotti F, Anker S, Filippatos G et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A Joint consensus document from the ESC heart failure association and the ESC working group on thrombosis. EuropeanJournal of heartfailure 2012; 14: 681-95.
11,. Zannad F, Greenberg B, Cleland J, Gheorghiade M, VanVelhiusen D et al. Rationale and design of a randomized, doublé bliindeventdriven, multicenter study comparing de efficacy and safety of oral rivaroxaban with placebo for reducing the risk of death, myocardial infarction or stroke in subjects with heart failure and significant coronary artery disease following an exacerbation of heart failure: the COMMANDER HF trial. European Journal of Heart Failure 2015; 17: 735-42.

4.- Recomendaciones

4.2 Cirugía Cardiovascular

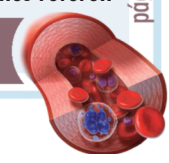
Dra. Lorena Oronoz Presutti Cirujano Cardiovascular

La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) y el riesgo/beneficio de la tromboprofilaxis no se encuentran claros en la cirugía cardiovascular, sin embargo, se ha considerado que en cirugía vascular son similares a las encontradas tras cirugía general (cirugías abdomino-pélvicas) o en cirugías oncológicas por lo que las guías internacionales continúan recomendando la tromboprofilaxis para este tipo de pacientes.

A nivel mundial se estima que la ETEV es la tercera causa de muerte de origen cardiovascular después de la cardiopatía isquémica y los eventos cerebrovasculares tienen una prevalencia en pacientes hospitalizados cercana al 1%. El riesgo de ETEV en pacientes sometidos a cirugías sin profilaxis varía de acuerdo a la bibliografía consultada, sin embargo se considera que puede llegar a ser de hasta un 40% y que aumenta 8 veces en pacientes hospitalizados. Dicho riesgo se encuentra determinado por una serie de factores propios del paciente y por el tipo de cirugía a la cual será sometido. Para estratificar el riesgo de ETEV existen diversos scores, el más utilizado en nuestro medio es la escala de Caprini donde se clasifica al paciente en 4 tipos, dependiendo del puntaje obtenido y en base a esto se realizan las recomendaciones de tromboprofilaxis. Basado en los resultados de diversos estudios recientes se cree que el riesgo es moderado en las cirugías cardíacas en vista de los posibles factores que lo incrementan como la edad, complicaciones postoperatorias, hospitalización o postoperatorio prolongado y los procedimientos en circulación extracorpórea.

Con respecto al riesgo de sangrado y complicaciones hemorrágicas mayores en las cirugías vasculares, existen diversos estudios internacionales donde se evidencia un riesgo similar con las cirugías abdomino-pélvicas cercano al 1% y por lo que respecta a las cirugías cardíacas, se ha estimado un riesgo aproximado al 5%, por lo que se clasifica a la mayoría de estos pacientes como de alto riesgo de sangrado para profilaxis anticoagulante.

Las siguientes recomendaciones de tromboprofilaxis se encuentran publicadas desde febrero de 2012 en la 9na edición de las Guías de Prevención y Terapia Antitrombótica del American College of Chest Physicians (ACCP) las cuales han sido desde hace más de 20 años referen-



cia para muchos médicos en cuanto al tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica. En el presente capítulo se mostrarán las recomendaciones de prevención de ETEV en pacientes que serán sometidos a cirugías no ortopédicas, específicamente a cirugía vascular y cardíaca.

RECOMENDACIONES PARA CIRUGIA VASCULAR

- Para pacientes sometidos a cirugía vascular con muy bajo riesgo para ETEV (Caprini 0 ptos) se sugiere la deambulación precoz y frecuente.
- Para pacientes sometidos a cirugía vascular con bajo riesgo para ETEV (Caprini 1-2 ptos) se sugiere la profilaxis mecánica (medias de compresión graduada o compresión mecánica intermitente).
- Para pacientes sometidos a cirugía vascular con moderado riesgo para ETV (Caprini 3-4 ptos) con bajo riesgo de sangrado mayor, se sugiere la profilaxis farmacológica (HBPM o HNF) o profilaxis mecánica preferiblemente con compresión mecánica intermitente.
- Para pacientes sometidos a cirugía vascular con moderado riesgo para ETEV (Caprini 3-4 ptos) con alto riesgo de sangrado mayor, se sugiere la profilaxis mecánica preferiblemente con compresión mecánica intermitente.
- Para pacientes sometidos a cirugía vascular con alto riesgo para ETEV (Caprini 5 ptos) con bajo riesgo de sangrado mayor, se sugiere la profilaxis farmacológica (HBPM o HNF) y preferiblemente agregarle a esta la profilaxis mecánica con medias de compresión graduada o compresión mecánica intermitente.
- Para pacientes sometidos a cirugía vascular con alto riesgo para ETEV (Caprini 5 ptos) con bajo riesgo de sangrado mayor y contraindicación en el uso de HMPM o HNF, se sugiere la profilaxis farmacológica con bajas dosis de aspirina, fondaparinux o profilaxis mecánica.
- Para pacientes sometidos a cirugía vascular con alto riesgo para ETEV (Caprini 5 ptos) con alto riesgo de sangrado mayor, se sugiere la profilaxis mecánica preferiblemente con compresión mecánica intermitente y agregar la profilaxis farmacológica al disminuir el riesgo de sangrado.

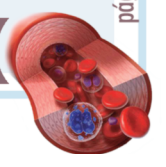
RECOMENDACIONES PARA CIRUGIA CARDIACA

- Para pacientes sin complicaciones quirúrgicas se sugiere indicar profilaxis farmacológica o mecánica. Se prefiere el uso de profilaxis mecánica (medias de compresión graduada o compresión mecánica intermitente) al uso de profilaxis farmacológica.
- Para pacientes con hospitalización prolongada por complicaciones no he-

morrágicas se sugiere adicionar profilaxis farmacológica (HBPM o HNF) a la profilaxis mecánica. En los pacientes sin complicaciones hemorrágicas a los que se indica profilaxis farmacológica se debe iniciar esta a partir de las 24h del postoperatorio.

BIBLIOGRAFÍA

- Guía de recomendaciones para profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en adultos en la Argentina. Medicina (Buenos Aires) 2013; 73 (Supl. II): 1-26
- Gould MK, García DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence -Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: 227-77



4.- Recomendaciones

4.3 Enfermedad Cerebrovascular

Dr. Ramez Constantino Chahin Médico Internista

Los pacientes afectados por enfermedades neurológicas agudas o crónicas asociadas con la inmovilización se encuentran en mayor riesgo de ETEV. Este riesgo se ha definido en los pacientes isquémicos, hemorrágico o con lesión de la médula espinal, pero no está tan establecida en otras patologías, como los trastornos nerviosos periféricos o degenerativos del sistema nervioso central.

Enfermedad Cerebrovascular Isquémica

La incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con Enfermedad cerebrovascular isquémica (ECVI) es de aproximadamente 50% dentro de las 2 semanas luego del evento, en ausencia de tromboprofilaxis. La TVP es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con ECV. La TVP asintomática detectada en estudios imagenológicos ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes. La incidencia de TVP sintomática en estos pacientes es de alrededor del 5%, y la de embolia pulmonar (EP) aproximadamente de 2% en ausencia de tromboprofilaxis. Se ha estimado que alrededor de 5% de todas las muertes que se producen poco después del ECV son atribuibles a EP. La mayoría de las TVP afectan al miembro con el déficit motor y son asintomáticos. Aproximadamente dos tercios de ellas son infrapatelares. El riesgo de TVP se incrementa rápidamente a partir de las 48 horas del evento, con un pico de incidencia entre el segundo y el séptimo día. Éste se correlaciona con el grado de déficit motor y es mayor en pacientes añosos, así como en aquellos con fibrilación auricular. La predilección por el miembro pléjico probablemente se explica por una combinación de la pérdida de la bomba muscular del tríceps sural y traumatismos menores locales repetitivos. Un tercio de las TVP son proximales, la mayoría asintomáticas, con alto potencial para causar una EP (los émbolos pulmonares fatales suelen surgir de las TVP proximales). Estudios sugieren que la mortalidad de esta entidad subclínica, sin tratamiento, después del ECV es de un 15%, lo que es similar a la que se evidencia en pacientes en postoperatorio. - La EP es responsable de 13 a 25% de las muertes prematuras después del ECV. Aunque pueden producirse ya al tercer día, son raras en la primera semana y frecuentes entre la segunda y cuarta semanas, donde constituyen la principal causa de muerte de estos pacientes. La TVP también se observa en una propor-

ción significativa de pacientes durante la fase de rehabilitación del ictus, el riesgo es mayor en aquellos con más discapacidad. En un estudio de 150 pacientes ingresados en una unidad de rehabilitación de ECV, en promedio 9 semanas después de evento, los estudios de imagen revelaron una incidencia de TVP de 33%.

Tromboprofilaxis en ECV Isquémica Recomendaciones

Métodos mecánicos

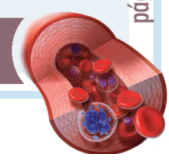
- No deben utilizarse como la única estrategia de profilaxis en los pacientes con ECV isquémica (Clase II).
- Se sugiere su uso como la única estrategia profiláctica en pacientes con contraindicaciones para la profilaxis farmacológica (Clase II).
- Se debe aplicar tan pronto como sea posible, y mantenerse en tanto el paciente se encuentre postrado en cama
- El tipo más adecuado de compresión y la duración óptima de la aplicación no están establecidos.

Métodos farmacológicos

- Se recomienda el uso rutinario de dosis profilácticas de HBPM o HNF para la prevención de la ETEV en pacientes con ECV isquémica (Clase I).
- HBPM se prefiere en la HNF (Clase II) a todos los pacientes durante el periodo de hospitalización.
- El tratamiento debe ser iniciado dentro de las primeras 48 horas del evento agudo y debe continuar durante aproximadamente 14 días (Clase II) en pacientes con bajo riesgo de hemorragia intracraneal. La duración del tratamiento debe ser evaluada en forma individual de acuerdo con el grado de inmovilización del paciente (HBPM cuando exista paresia de miembros inferiores como consecuencia de la ECV siempre que se asocie otro factor de riesgo.
- No debe administrarse en pacientes con evidencia de transformación hemorrágica (Clase IV).
- El uso de la profilaxis farmacológica no debe ser una contraindicación para la administración concomitante de ácido acetil salicílico (AAS) (Clase II).
- La primera dosis debe posponerse en presencia de una lesión isquémica extensa.
- Se recomienda el monitoreo del recuento de plaquetas durante el tratamiento profiláctico, ya sea con heparina no fraccionada o HBPM .
- AAS no se recomienda para la prevención de la TVP y EP en los pacientes con ECV (Clase I).
- AAS no debe ser considera una alternativa eficaz a la HNF o HBPM en pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación profiláctica.

Recomendaciones Generales ECV Isquémica

En los pacientes con un ECV de tipo isquémico sugerimos:



1.-Indicar profilaxis farmacológica con HBPM, o de no ser posible con HNF, iniciando en las primeras 24 horas. En caso de presentar una contraindicación para la profilaxis farmacológica sugerimos profilaxis con CNI (IIa B).

2.- En todos los pacientes hospitalizados la indicación de recibir profilaxis deberá individualizarse, balanceando el riesgo de ETEV utilizando la Escala de Padua (Tabla 1) con los factores de riesgo de sangrado (Tabla 2)

3.- Cuando se decide indicar profilaxis antitrombótica sugerimos mantenerla hasta el alta institucional (2B).

Enfermedad Cerebrovascular Hemorrágica

Aunque la incidencia de ETEV en pacientes con ECV hemorrágico es menos conocida que para los pacientes con ECV isquémico, el riesgo parece ser potencialmente similar. La hemorragia intracraneana (HIC) aumenta el riesgo de ETEV y requiere una estrategia de profilaxis particular. El riesgo estimado a corto plazo es de 1 a 2% de TEP, 4% de TVP sintomática y hasta 16% de TVP asintomática. Cerca del 70% de los pacientes que se presentan en forma aguda por HIC presentan algún grado de expansión del hematoma durante las primeras 24 horas del inicio de los síntomas. En los pacientes con HIC, un metaanálisis reciente que incluyó estudios controlados que evaluaron la profilaxis farmacológica contra la profilaxis mecánica demostró una disminución significativa del riesgo de TEP a favor de la primera (RR,

Tabla 1 Escala de Padua

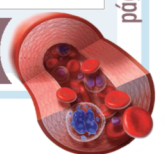
Criterio	Puntos
Cáncer activo (metástasis, quimioterapia o radioterapia en los 6 meses previo)	3
Antecedentes de ETEV	3
Inmovilidad durante 3 días	3
Trombofilia conocida (defectos de la antitrombina III proteína C o S, factor V Leiden, mutación de protrombina G20210A, síndrome antifosfolípidos)	3
Trauma o cirugía en los últimos 30 días	2
Insuficiencia cardiaca o respiratoria	1
IAM o ECV	1
Infección aguda o enfermedad reumática	1
Obesidad (IMC 30 g/m2)	1
Tratamiento hormonal actual	1
Paciente ≥ 70 años	1

Los pacientes con menos de 4 puntos en dicha escala tienen bajo riesgo de ETV y no requieren tromboprofilaxis. Los pacientes con 4 puntos o más tienen alto riesgo y tienen indicación de recibir tromboprofilaxis

0.37; P = 0.01) y una disminución no significativa de la mortalidad intrahospitalaria (16.1% contra 20.9%; RR: 0.76; P = 0.07), sin un incremento estadísticamente significativo en el tamaño del hematoma (8.0% contra 4.0%; RR: 1.42; 95% CI, 0.57-3.53; P = 0.45). En un estudio reciente prospectivo realizado en 988 pacientes con ECV hemorrágica, la incidencia de ETEV sintomática en 90 días de seguimiento fue de 7,2%, sintomática sólo 2,9%. En un estudio controlado aleatorio se evaluó la eficacia de la profilaxis mecánica en estos pacientes, el uso de compresión neumática intermitente, combinada con el uso de medias elásticas, redujo la ETV en comparación con el uso de medias elásticas solas. Hay pocos estudios en que se halla evaluado la efica-

Tabla 2 Factores de Riesgo de Sangrado

Factores de Riesgo (CI=Contraindicación Absoluta de Profilaxis Farmacológica	Conducta
Hemorragia activa (CI)	Profilaxis mecánica CNI o MCG
Trombocitopenia grave < 50.0003 (CI)	Evaluar profilaxis mecánica
Coagulopatia grave (CI)	Evaluar profilaxis mecánica
Hemorragia intracraneal reciente < 30 días (CI)	Profilaxis mecánica CNI o MCG
Insuficiencia renal crónica Cl Creat < 30 ml/min	Reducción dosis HBPM o Utilizar HNF o métodos mecánicos
Peso < 45 Kg	Reducción dosis de heparina
Insuficiencia hepática (INR >1.5)	Evaluar profilaxis mecánica CNI o MCG
Hipertensión Arterial no controlada (TA diastólica > 120 mmHg o Sistólica > 220 mmHg)	Profilaxis mecánica hasta controlar la presión arterial y luego indicar profilaxis farmacológica
Hemorragia en los 3 meses previos al ingreso	Evaluar profilaxis mecánica CNI o MCG (valorar riesgo beneficio de utilizar anticoagulantes)
Anestesia / Analgesia Peridural	1.- Para insertar o remover catéteres se debe suspender la HBPM 12 horas previas si el paciente recibe dosis de profilaxis . 2.- Se puede reiniciar HBPM en dosis profilácticas 2 horas después de la extracción del catéter si la punción no fue traumática 3.- Evitar anestesia peridural en pacientes con fondaparinux 4.- Evitar el uso concomitante de AAINES



cia y seguridad de la heparina no fraccionada para tromboprofilaxis. Hay un solo estudio aleatorizado y controlado, pero el tamaño de la muestra es demasiado pequeño para permitir conclusiones significativas. Aunque ninguno de los estudios publicados han reportado un aumento en la tasa de complicaciones hemorrágicas, la evidencia disponible es insuficiente para apoyar con seguridad el uso de profilaxis farmacológica. En pacientes con alto riesgo de ETEV (TVP previa, cáncer conocido, trombofilia, cirugía o trauma reciente) el uso de profilaxis farmacológica puede ser considerado; debe ser iniciado una vez estabilizado el paciente en un tiempo no menor de 24 horas luego del evento.

Tromboprofilaxis en ECV Hemorrágica. Recomendaciones

Métodos Mecánicos:

- La compresión neumática intermitente (además de las medias elásticas) puede reducir el riesgo de trombosis venosa profunda en pacientes con ECV hemorrágico, por lo que está indicado su uso. Se debe aplicar tan pronto como sea posible y mantenerse mientras el paciente este inmovilizado (Indicación Clase II).

Métodos Farmacológicos:

- Las HBPM probablemente pueden ser usadas en dosis bajas de manera segura en el plazo de 1 a 4 días después del ECV hemorrágico en pacientes con alto riesgo de ETEV (Indicación Clase IV).

Recomendaciones Generales ECV Hemorragica

En los pacientes con HIC sugerimos:

1.- Indicar profilaxis con compresión neumática intermitente (CNI), o de no ser posible con Medias de compresión graduada (MCG) hasta por lo menos 48 a 72 horas del cese del sangrado cerebral y a partir de ese momento agregar profilaxis farmacológica con HBPM, o de no ser posible con HNF (IIa A).

2.- Evaluar relación riesgo beneficio con otros factores de riesgo para ETEV en pacientes con aumento de riesgo de resangrado de acuerdo a la tasa de incremento del tamaño del hematoma durante las primeras 24 horas (IIa C). La presencia de hematoma lobar o la evidencia de microsangrados múltiples secundarios a angiopatía amiloide en la resonancia magnética son factores que aumentan el riesgo de resangrado.

3.- En los pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática sugerimos indicar profilaxis con CNI, o de no ser posible con MCG hasta por lo menos 48 a 72 horas después de la resolución de exclusión endovascular o quirúrgica del aneurisma y posteriormente agregar profilaxis farmacológica con HBPM o de no ser posible con HNF (IIa C).

Esquemas disponibles de profilaxis farmacológica en los pacientes con enfermedad cerebrovascular (dosis, vías de administración e intervalos de aplicación Tabla 3) [64]:

1.- Enoxaparina 40 mg por día[76] (IB). En los pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC) de 35 o mayor sugerimos ajustar la dosis por el peso, a 0.5 mg/kg/día[77, 78] (2C). Nadroparina: la dosis debe ser ajustada al peso del paciente y es 3800 UI (0.4 ml) en

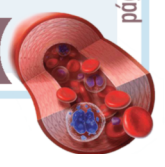
Tabla 3. Drogas disponibles, dosis, intervalos de aplicación y vía de administración

Grupo de Drogas	Drogas	Dosis	Intervalo	Via	Comentario
HBPM	Enoxaparina	40 mg*	24 h	SC	IMC > 35 Kg/m2
	Nadroparina	0.3 ml	24 h	SC	Peso ≤ 70 Kg
		0.4 ml	24 h	SC	Peso > 70 Kg
	Nadroparina	0.4 ml	24 h	SC	Peso ≤ 70 Kg
		0.6 ml	24 h	SC	Peso > 70 Kg
	Bemiparina	3.500 UI	24 h	SC	
HNF	Heparina no Fraccionada	5.000 UI	12 h	SC	
	Heparina No Fraccionada	5.000 UI	8 h	SC	
Anti X	Fondaparinux	2.5 mg	24 h	SC	
	Dabigatrán	220 mg	24 h	Oral	
		150 mg**	24 h	Oral	
ACOD	Rivaroxabán	10 mg	24 h	Oral	
				Oral	
	Apixaban	2.5 mg	12 h	Oral	
AVK (Dicumarínicos)	Acenocumarol	Ajuste individual INR entre 2-3	24 h	Oral	
	Warfarina				
Antiagregante Plaquetario	Aspirina)	160 mg	24 h	Oral	

* En pacientes con IMC > 35Kg/m2 la dosis se debe ajusta a 0.5 mg/kg/día

** En pacientes mayores de 75 años y/o con un clearence de creatinina entre 30 y 50 ml/min y/o que están medicados con amiodarona

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; NAO: nuevos anticoagulantes rales; INR: Índice Normalizado de la razón.



pacientes de hasta 70 kg y debe aumentarse a 5700 (0.6 ml) en los de mayor peso[81] (IIa B). Sin embargo, no hay recomendación del fabricante para su indicación como profilaxis en pacientes clínicos

2.- Fondaparinux 2.5 mg/día SC79(IB)

3.- HNF: 5000 UI cada 8 horas por vía SC (IB). También puede indicarse cada 12 horas (IIa C). Si bien no hay estudios comparativos directos entre ambas dosis, la dosis menor sería menos efectiva[80].

4.- En relación a los anticoagulantes orales directos (ACOD) sugerimos no utilizar rivaroxaban en pacientes hospitalizados por enfermedades clínicas (IIa B). El estudio MAGELLAN[82] demostró que rivaroxaban fue no-inferior a enoxaparina para tromboprofilaxis a corto plazo (10 días) y superior al placebo para la tromboprofilaxis prolongada (35 días), pero la tasa la tasa de hemorragia fue superior a la de los pacientes del grupo de enoxaparina.

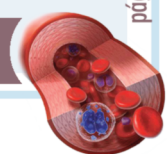
Sugerimos no utilizar apixaban en la tromboprofilaxis de pacientes hospitalizados con enfermedades clínicas (IIa B). En el estudio ADOPT[83] apixaban (administrado durante 30 días) no fue superior a la enoxaparina (6 a 14 días) e incrementó los eventos hemorrágicos mayores.

5.- En los pacientes que presentan contraindicaciones para la profilaxis farmacológica recomendamos indicar profilaxis mecánica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133 (Suppl 6):381S-453S.
2. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al; IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest. 2007;132:936-45.
3. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet. 2008;371:387-94.
4. J. Kelly, A. Rudd, R. Lewis and B. J. Hunt. Venous Thromboembolism After Acute Stroke, American Heart Association, Stroke 2001;32:262-267.

5. H. Bart van der Worp , MD, PhD,T.W.M. Dianne Raaijmakers, MD, PhD, L. Jaap Kappelle , MD, PhD. Early Complications of Ischemic Stroke. Current Treatment Options in Neurology 2008; 10: 440–449.
6. Walter Ageno et al. Prevention of venous thromboembolism in immobilized neurological patients: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Thrombosis Research 2009;124:e26-e31.
7. Kappelle and van der Worp et al,.Treatment or Prevention of Complications of Acute Ischemic Stroke Current Neurology and Neuroscience Reports 2004;4:36-41.
8. Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L, Chang Y, Rost NS, Snider R, et al. Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care 2009;10:28-34.
9. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniac A, Renault A, et al. VICTORIA (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intracerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurology 2005;65:865-9.
10. Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. Klin Wochenschr 1988; 66:1182-3.
11. Pruitt A. Current Treatment Opinion in Neurology, DOI 10.1007/ s11940-011-0132-y
12. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: 195-226.
13. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010; 8: 2450-7.
14. Morgenstern LB, Hemphill JC, 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2010; 41: 2108-29.
15. Goldstein JN, Greenberg SM. Should anticoagulation be resumed after intracerebral hemorrhage? Cleve Clin J Med 2010; 77: 791-9.
16. Lukovits TG, Goddeau RP, Jr. Critical care of patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke: update on recent evidence and international guidelines. Chest 2011; 139: 694-700.
17. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. J Thromb Haemost2011; 9: 893-8.
18. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction
19. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. Lancet 2007; 369: 1347-55.



4.4 Cirugía General, Lesiones Térmicas y Cirugía Bariátrica

Carlos Hartman Otero Cirujano General

Cirugía Consideraciones Generales

El tipo de cirugía es el determinante principal de riesgo de TVP. La mayoría de los pacientes sometidos a cirugía ambulatoria tienen muy bajo riesgo de ETEV (0,04%) considerándose que la deambulación precoz, el poco tiempo hospitalizado y el procedimiento en si son determinantes en la incidencia de la ETEV . Los factores adicionales que afectan el riesgo de ETEV en pacientes sometidos a cirugía general incluyen.

1.- Factores de riesgo tradicionales como cáncer, ETEV previa, obesidad ó movilidad limitada
2.- Edad avanzada
3.- Tipo de anestesia: El riesgo de TVP es menor después de anestesia espinal ó epidural, que de anestesia general.
4.- Duración de la cirugía: El riesgo de TVP aumenta si el tiempo de cirugía es mayor de 60 minutos [32].
5.- Infecciones postoperatorias: Este factor tiene múltiples agentes causales, como lo son los estados proinflamatorios, la canulación de vías y la permanencia hospitalizado, como agentes determinantes [1,2]

Aunque el riesgo de TVP postoperatoria es mayor dentro de la primera y segunda semana después de la cirugía general, las complicaciones de la ETEV incluida la EP, son más tardías.

En los pacientes quirúrgicos la mayoría de la ETEV sintomática ocurre después del egreso del hospital y el riesgo continúa siendo elevado hasta al menos 2 meses después de la cirugía, por lo que la tromboprofilaxis no debe suspenderse precozmente, más aún, la ETEV es la causa más común de readmisión al hospital después de reemplazo total de cadera.

Para evaluar el riesgo de ETEV en los pacientes sometidos a cirugía se debe tomar en cuenta la presencia de los factores de riesgo personales, el procedimiento quirúrgico a realizar, el tipo de anestesia y la duración de la intervención. En base a esto se ha propuesto una clasificación de riesgo de ETEV en estos pacientes. [3]

Muchos han sido los esquemas de clasificación del paciente quirúrgico, sin embargo, la clasificación más sencilla y de mas referencia publicada en los últimos años es la propuesta por Geerst and Berquist en las Guias del ACCP del 2008, por lo práctico, de fácil aplicación, y con una pequeña modificación de la anterior Guía de la ACCP del 2006, eliminando el ítem

de muy alto riesgo, porque la conducta de prevención era la misma, simplificando dicha calificación.

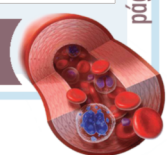
Paciente con Lesiones Térmicas

Este grupo de pacientes es considerado de riesgo por factores tan importantes como son la inmovilidad, el factor inflamatorio, la necesidad de la inserción de vías centrales, el desequilibrio hidroelectrolítico y la concurrencia de la inhalación como factor adicional. La incidencia de ETEV en los pacientes quemados es discretamente mas baja en comparación con la mayor parte de poblaciones que permanecen en las unidades de cuidados intensivos. Sin profilaxis será del 3 al 5% y de un 2% con profilaxis farmacológica. Son limitados los estudios que evalúan la profiláctica farmacológica en estos pacientes; las directrices de acuerdo general extrapolan datos de otras poblaciones para recomendar la profiláctica rutinaria con heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular a los pacientes que tienen factores de riesgo adicionales para ETEV.

Niveles de riesgo de ETEV en pacientes hospitalizados de acuerdo a la patología de base

Nivel de Riesgo	Riesgo aproximado de ETV, sin tromboprofilaxis
Bajo Riesgo	10%
· Cirugía menor en pacientes con movilidad	
· Paciente con patología médica con total movilidad	
Moderado Riesgo	10-40%
· Cirugía urológica ó ginecológica abierta	
· Paciente con patología médica en reposo (acostado)	
Alto riesgo	40-80%
· Artroplastia de cadera ó rodilla	
· Trauma mayor, paciente quemado ó con lesión medular	
· Riesgo elevado de ETEV + alto riesgo de sangrado	

Bajo riesgo	· Paciente <60años, sin factores de riesgo y cirugía simple
	· Paciente <40años, sin factores de riesgo y cirugía compleja
Moderado riesgo	· Paciente entre 40-60años, sin factores de riesgo y cirugía compleja
	· Paciente entre 40-60 años, con factores de riesgo y cirugía simple.
Alto riesgo	· Paciente >60años, sin factores de riesgo y cirugía simple
	· Paciente entre 40-60 años, con factores de riesgo, y cirugía compleja
	· Paciente >60años y cirugía compleja
	· Paciente con trombofilia, cáncer, historia de ETEV.



Factores de riesgo de ETEV adicionales en estos pacientes incluyen la edad, la obesidad mórbida, extensión de quemaduras de extremidades inferiores, el trauma, la inserción de un catéter femoral venoso y la inmovilidad prolongada. Como dato adicional se ha planteado recientemente el uso de heparina inhalada en los pacientes que han sufrido inhalación. Dos estudios retrospectivos clínicos con heparina nebulizada en pacientes con inhalación de humo al menos sugieren que el tratamiento local de heparina pudiera tener efectos beneficiosos en la recuperación de las complicaciones pulmonares de estos pacientes [4]

La The American Burn Association's National Burn Repository (NBR), ha creado una clasificación de riesgo para enfermedad tromboembolica venosa en estos pacientes clasificándolos de acuerdo a la superficie corporal y la concurrencia de inhalación como factor importante:

Dos Puntos de Riesgo	4 puntos de riesgo
Inhalacion	TBSA 10 – 19%
TBSA 5 – 9%	
Cinco Puntos de riesgo	**Seis Puntos de riesgo**
TBSA 20- 49 %	TBSA 50 – 65 %
TBSA > 65 %	
Total Score:	
0 – 4	< 1%
5	2 %
6	3 %
7	3.5 %
8	5 %

Un análisis retrospectivo comparó la incidencia de ETEV sintomático en quemados que recibieron enoxaparina o heparina no fraccionada. Trombosis venosa profunda sintomática fue documentada en 5 pacientes (0.45 %) que recibieron Heparina no fraccionada y ninguno en el grupo enoxaparina (P=0.07). Sin embargo, en ese estudio se evidencio que los pacientes que reciben HNF tenían más factores de riesgo de ETEV y principalmente recibieron heparina 5000 unidades subcutanea cada 12 horas, potencialmente influyendo los resultados [5]

Dos estudios recientes evaluaron el impacto de enoxaparina en quemados para tromboprofilaxis. Los resultados sugieren que los pacientes con quemaduras grandes y el hipermetabolismo asociado puedan requerir dosis encima de 30 mg cada 12 horas de enoxaparina para alcanzar un valor de antifactor Xa para la profilaxis. Sin embargo, la medicación específica para HNF o para HBPM no está definida actualmente en esta población, y la correlación clínica entre los niveles de antifactor Xa y el riesgo de trombosis no ha sido establecido [3,6]

Pacientes en Cirugía Bariátrica

La cirugía bariátrica es un procedimiento muy común en los últimos años, teniendo en cuenta que la obesidad se ha convertido

en una epidemia a nivel mundial, es un método para el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones con efectividad bien establecida. La enfermedad tromboembólica Venosa es una muy importante fuente de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, debido al conocimiento y la seriedad de estas complicaciones los pacientes bariátricos usualmente reciben algún método de profilaxis, como compresión graduada Intermitente, profilaxis farmacológica o ambas. Uno de los grandes retos en la tromboprofilaxis en estos pacientes en especial, constituye el saber cuál es la dosis adecuada y el intervalo de terapia farmacológica, habiendo muchas controversias en si el índice de masa corporal es directamente proporcional a la dosis a administrar o si bien si es la composición corporal. Uno de los parámetros para saber cuál es la dosis adecuada podría ser la determinación de los niveles de la actividad anti Xa [7,8]. En el estudio original que data del 2011 en los pacientes a los cuales se le administro 0,5 mgrs. por Kgr peso de enoxaparina cada 12 horas con un punto final de dosis terapéuticas de niveles anti Xa de 0.2 a 0.5 U/ml. el resultado de este estudio demostró que el 91% de los pacientes se encontraron en rango terapéutico y el resto del 9% estaban sobremedicados, con una incidencia del 4.3 % de Trombosis Venosa profunda, pero sin eventos hemorrágicos [9]. Otro estudio realizado por Freeman and Cols, en el cual comparaba tres diferentes dosis de enoxaparina y valores de niveles de Anti Xa en pacientes con obesidad extrema, pudo demostrar que la dosis alta de 0.5 mgr. por kilo por dia resultó más eficaz [10]

Revisiones cuidadosas, revelan que el paciente bariátrico debería recibir dosis mayor de fármacos que la población general, siendo la mayoría de los estudios publicados con enoxaparina a dosis de 40 mgrs. cada 12 horas o bien esquema utilizado en Norte América en la cual se indica 30 mgrs. cada 12 horas.

En relación a los diferentes tipos de heparinas de bajo peso molecular, como nadroparina, tinzaparina, parnaparina, no hay suficiente evidencia científica publicada en pacientes bariátricos.

En una publicación realizada por Imberti et al con parnaparin encontraron mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas [11]. Otros estudios más antiguos utilizaron la nadroparin 5,700 cada 24h, con iguales resultados que la enoxaparina,y en otro brazo de ese estudio indicaron una dosis más alta de nadroparin 9,500 c/24h pero con evidente complicación de sangrado mayor [12].

Otra opción de prevención podría ser la heparina no fraccionada, demostrando muchos estudios que no existe diferencia significativa en la efectividad entre estas dos moléculas en la prevención de la trombosis venosa y el embolismo pulmonar [13], sin embargo, las ventajas de las heparinas de bajo peso molecular con res-

pecto a alta biodisponibilidad, mayor vida media, mejor respuesta esperada anticoagulante y menor riesgo a la trombosis inducida por heparina hace que las HBPM sean de más fácil manejo.

Los anticoagulantes orales como warfarina, otros antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa, han sido evaluados para la prevención en cirugía ortopédica pero no aun en cirugía general [14].

Extensión de la Profilaxis

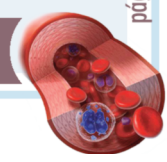
El análisis de la profilaxis farmacológica extendida post-operatoria para la cirugía bariátrica ha sido limitado, resultados de Raftopoulos et al, el cual comparó dos grupos de pacientes post-bariátricos, el grupo A recibió tromboprofilaxis hasta el momento de su egreso y al grupo B se le administró tromboprofilaxis por 10 días después de su egreso encontrando que los casos de ETEV fueron mas frecuentes en el grupo sin tromboprofiolaxis al egreso (A: 4.5% versus B: 0%, p = 0.006)[15]. Considerando que esta cirugía acarrea riesgos importantes debe recomendarse la profilaxis por 10 días como mínimo y sabemos que se requiere de más estudios para la correcta dosificación.

El uso de la medias de compresión graduada ha demostrado reducción de los eventos de ETEV, hasta en un 60% [16]

Otros métodos han demostrado ser útiles en la prevención de la ETV, las bombas compresión graduada intermitente durante el trans-operatorio han sido ampliamente recomendadas por las diferentes publicaciones, cabe resaltar la publicación de la revista CHEST, en su capítulo; " Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients", en la cual se le asigna el grado de recomendación 2-C a todos los riesgos en cirugía abdominal [17].

BIBLIOGRAFÍA

1. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. J Vasc Surg 2007; 45:335–342.
2. Kevin P. Cohoon, et cols. Surgery. 2015 March ; 157(3): 423–431)
3. Geerts W, Bergqvist D, Pineo G, Heit J, Samama C, et al. Prevention of venous thromboembolism. Antrithrombotic and thrombolity therapy. 8th Ed: ACCP Guidelines. Chest 2008; 133: 381S-453S).
4. (Glas et al. Trials 2014, 15:91 "HEPBURN Study")
5. Lin H, Faraklas I, Saffle J, Cochran A. J Trauma. 2011 Dec; 71(6):1557-61. J Trauma. 2011 Dec; 71(6):1557-61
6. J Burn Care Rehabil. 2001 Mar-Apr; 22(2):128-31)
7. Max Shelkrot. Hosp. Pharm. 2014 Sep; 49(8): 740–747
8. Ludwig KP, Simons HJ, Mone M, Barton RG, Kimball EJ Ann Pharmacother. 2011 Nov; 45(11):1356-62
9. (Ludwig KP, Simons HJ, Mone M, Barton RG, Kimball EJ Ann Pharmacother. 2011 Nov; 45(11):1356-62.)
10. (Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT Am J Hematol. 2012 Jul; 87(7):740-3)
11. BAFLUX study" Obes Surg. 2014;24(2):284–291
12. Kalfarentzos F. Obes Surg. 2001;11(6):670–676
13. Mismetti, P. Br J Surg. 2001;88(7):913–930
14. (Messerschmidt C, Friedman RJ Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Apr; 35(4):771-8).
15. Surg Endosc. 2008 Nov;22(11):2384-91)
16. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ Thromb Haemost. 2005 Dec; 94(6):1181-5.)
17. CHEST / 141 / 2 / FEBRUARY, 2012 SUPPLEMENT



4.4 Politraumatizado, Lesión Medular, Neurocirugía, analgesia Neuroaxial

Dr. Dubelis Nuñez Médico Internista

PROFILAXIS EN POLITRAUMATIZADOS

El politraumatismo es una de las principales causas de hospitalización en el mundo, con un riesgo elevado de trombosis venosa profunda (TVP) y subsecuentemente embolia pulmonar (EP), que incrementa la duración de hospitalización y los costos. La incidencia de TVP es de 6 a 20% y en algunas series hasta 58% sin profilaxis y de 3,7 a 6% con profilaxis.[1,2]

En muchos casos la TVP no es reconocida clínicamente hasta en el 75% de los casos, conociendo ademas que la EP puede estar presente en una tercera parte de los pacientes que sobreviven a las primeras 24 horas posteriores al trauma.[3]

Los mecanismos para la formación del trombo en pacientes con TVP, son independientes, siguiendo la tríada de Virchow, una de las principales causas es el daño endotelial directo por lesión de los vasos sanguíneos, hipoperfusión e inmovilidad con estasis venoso subsecuente. Y desde el punto de vista molecular muchos factores están implicados en la génesis de la TVP, entre ellos se encuentran: la disminución de antitrombina III, disminución de los niveles de proteína C y S, aumento del factor tisular, interleucina-6 (IL-6), IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α); y en conjunto promueven una respuesta inflamatoria sistémica y sucesivamente el estado de hipercoagulabilidad final.[4,5]

Existen múltiples factores de riesgo clínicos en la generación de TVP después de un trauma, el traumatismo per se es un factor de riesgo independiente, se han propuesto diferentes escalas que enuncian otros factores. La herramienta mas usada es la escala de evaluación del perfil del riesgo en el paciente con trauma (RAP score) se combina: la condición de base, factores iatrogénicos, lesiones relacionadas con el traumatismo y la edad; se le asigna un puntaje a cada uno según la severidad, y se considera de alto riesgo una puntuación total mayor o igual a 5 puntos. Ver cuadro 1[4]

Opciones profilácticas en pacientes con politraumatismos

Una vez conocidos los factores de riesgos y la condición del paciente, es pertinente pensar en las diferentes modalidades terapéuticas para prevención de la TVP. Múltiples estudios demuestran la eficacia de la tromboprofilaxis en los pacientes con trauma y establecen linea-

Cuadro 1. Evaluación del perfil del riesgo (RAP score)			
Condiciones de base	Pts.	Factores relacionados con la lesión	Pts.
Obesidad	2	Tórax AIS >2	2
Neoplasias malignas	2	Cráneo AIS> 2	2
Coagulación anormal	2	Abdomen AIS > 2	2
Antecedente de tromboembolia	3	Fractura vertebral	2
		Coma Glasgow score < 8 pts.	3
		Fractura severa en extremidad inferior	3
		Fractura pélvica	4
		Lesión en medula espinal	4
Factores iatrogénicos	Pts.	Edad	Pts.
Línea venosa femoral	2	40 y < 60 años	2
Transfusión > 4 unidades	2	60 y < 75 años	3
Procedimiento quirúrgico > 2 horas	2	75 años	4
Reparación venosa mayor	3		

IAS: escala de lesión abreviada.

mientos para el tratamiento. Aun así han advertido la necesidad de mayor cantidad de estudios controlados por lo heterogéneo de la población. Existe la controversia por el método mas apropiado para la profilaxis, pero la opción farmacológica representa el pilar fundamental en la prevención. Sin embargo, una de las complicaciones más temida en el politraumatismo es el sangrado intracraneal; se debe tener en cuenta que la mayor recurrencia y expansión del hematoma intracerebral ocurre en el 65% de los pacientes en las primeras 24 horas después del traumatismo craneoencefálico (TCE).[2,4]

Las modalidades disponibles actualmente se clasifican en: profilaxis mecánica, profilaxis farmacológica y modalidad de colocación de filtro en vena cava inferior (VCI).

1. Profilaxis mecánica:

1.1 Dispositivos de comprensión neumática secuencial (DCNs)

1.2 Bombas neumáticas plantar A-V

1.3 Medias de compresión graduadas (MCG).

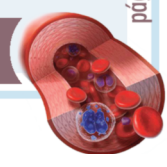
Al comparar el uso de profilaxis mecánica (particularmente con los DCNs y las bombas neumáticas plantar A-V) vs el no uso de profilaxis mecánica, se demostró disminución de la aparición de TVP aunque no con una evidencia fuerte. [6]

2. Profilaxis farmacológica:

2.1 Heparina no fraccionada (HNF)

2.2 Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

2.3 Inhibidores del factor X activado.[1]



3. Modalidad de colocación de filtro en VCI.

1.1 Dispositivos de compresión neumática secuencial:

Provee protección óptima en términos de tromboprofilaxis para TVP, siendo casi tan efectiva como HBPM.[7] Por no estar asociado con sangrado, se considera un método de elección inmediato en pacientes politraumatizados y en especial con lesión directa en cráneo y medula espinal, puede ser utilizado en conjunto con HBPM o solo, cuando la tromboprofilaxis farmacológica está contraindicada.[3,4]

1.2 Bombas neumáticas plantar (A-V):

Estudios de prevalencia confirman la disminución de TVP y consecutivamente EP; aún cuando no es superior a la terapia farmacológica, se puede obtener un efecto sinérgico cuando se usa en combinación con HBPM, por lo que está práctica pudiera ser una estrategia de elección en la prevención de TVP en pacientes con politraumatizados.[4,6]

1.3 Medias de compresión graduadas (MCG):

Aun cuando hay una robusta evidencia de que las MCG disminuyen el riesgo de TVP en pacientes post quirúrgicos y con patología médica [4,8,9], no ha sido reportado su uso reportado en pacientes politraumatizados. Por lo tanto no deben ser indicadas en este grupo.

Tomando en cuenta el amplio beneficio que pueden ofrecer las medidas mecánicas profilácticas para TVP, también es cierto que se deben tomar en consideración las contraindicaciones y las consecuencias de su mal uso.

Contraindicaciones de los dispositivos de compresión gradual:[7,10,11]

- Edema severo en miembros inferiores.
- Deformidad severa en miembros inferiores.
- Injerto reciente de piel ó dermatitis.
- Enfermedad arterial periférica o procedimiento endovascular reciente que involucre arteria femoral y/o procedimiento endovascular en miembro inferior.
- Condición inflamatoria de la piel y/o necrosis en piel
- TVP y/o EP
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Parálisis del nervio peroneo
- Neuropatía diabética o cualquier otra neuropatía
- Alergia al material de fabricación

Complicaciones:

- Parálisis del nervio peroneo
- Necrosis de la piel
- Síndrome compartimental

2.1 La HNF:

No es efectiva en pacientes con trauma. Ha sido demostrada su equivalencia a la no profilaxis en pacientes politraumatizados con alto riesgo.[3]

2.2. Las HBPM:

Han demostrado efectividad en el EP en pacientes politraumatizados de

alto riesgo. Son el método de elección más idóneo como opción farmacológica después de las 24 horas, donde no se demuestre lesión hemorrágica o expansión del sangrado intracreaneano a las 72 horas. Disminuyen la probabilidad de TVP hasta en un 58%.[2,3,12,13,14]

• Tipos y dosis de HBPM:

2.2.1 Enoxaparina:

40 mg subcutáneo (SC) orden día (OD) ó 30 mg cada 12 horas SC cada 12 horas

La gran mayoría de los centros prefieren ó solo tienen enoxaparina. Sin embargo el grupo HBPM también incluyen la tinzaparina y dalteparina (siendo esta última equivalente a la enoxaparina en términos de profilaxis para TVP en pacientes de alto riesgo con trauma).[15]

2.2.2 Dalteparina:

5000 unidades internacionales (U.I.) SC OD.[16]

2.2.3 Tinzaparina:

4500 UI SC OD ó 3500 UI OD.[16,17]

2.3 Inhibidores del factor X activado

2.3.1 Pentasacaridos: (Fondaparinux)

Como medida farmacológica pudiera ser una opción terapéutica en pacientes con trauma y alto riesgo para TVP. Actualmente no tiene la indicación, ya que tiene pocos estudios que lo respalden en pacientes politraumatizados. Tiene como beneficio menos episodios de trombocitopenia y sangrado. Su uso se ha extendido mayormente en la profilaxis postoperatoria de reemplazo de cadera, rodilla, fractura de cadera y cirugía abdominal de alto riesgo.[3]

Dosis: 2,5 mg SC OD.[18]

Contraindicaciones de la profilaxis terapéutica:

• Contraindicaciones absolutas:

-Sangrado activo
-Alto riesgo para sangrado intracraneal/espinal (trauma reciente)
-Trombolisis en las primeras 24 horas

• Contraindicaciones relativas:

-Arteriotomía reciente
-Plaquetas < 50.000 x mm3 o INR> 1,5
-Sangrado en post operatorio

3. Filtro de vena cava inferior:

No es considerado como modalidad profiláctica para TVP en pacientes con politraumatismo, por el contrario es usado para prevención de EP pacientes con trauma y TVP ya establecida, en la que este contraindicada la anticoagulación.

Consideraciones en pacientes con traumatismo craneoencefálico:

a. Profilaxis en pacientes traumatismo craneoencefálico (TCE) severo:

Una de las características del trauma intracreaneano con hemorragia, es el riesgo asociado de presentar TVP por la liberación de sustancias procoagulantes y

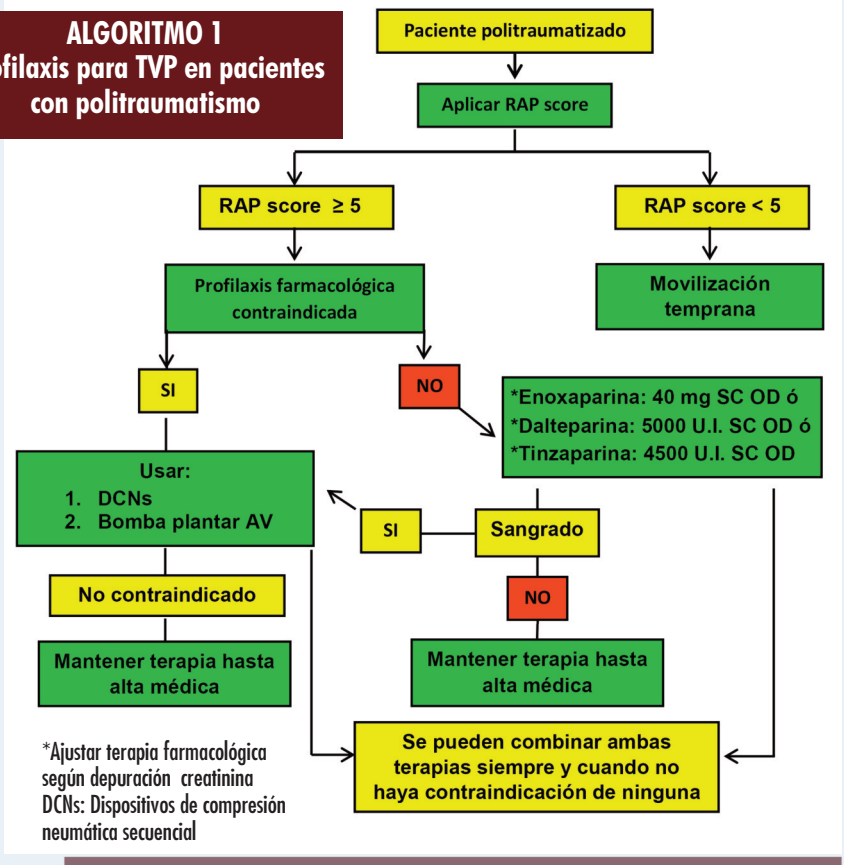
entre ellos del factor tisular (FT).

La actuación más pronta y adecuada es la colocación de DCNs ya que la profilaxis farmacológica inmediata y a ciegas contribuye a la formación y expansión del hematoma intracreaneano. Se ha descrito que centros especializados con posibilidad de realizar tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo seriada, se pudiera iniciar la profilaxis farmacológica a las 48-72 horas de haber ocurrido el evento una vez que cese el incremento del hematoma intracreaneano.[3]

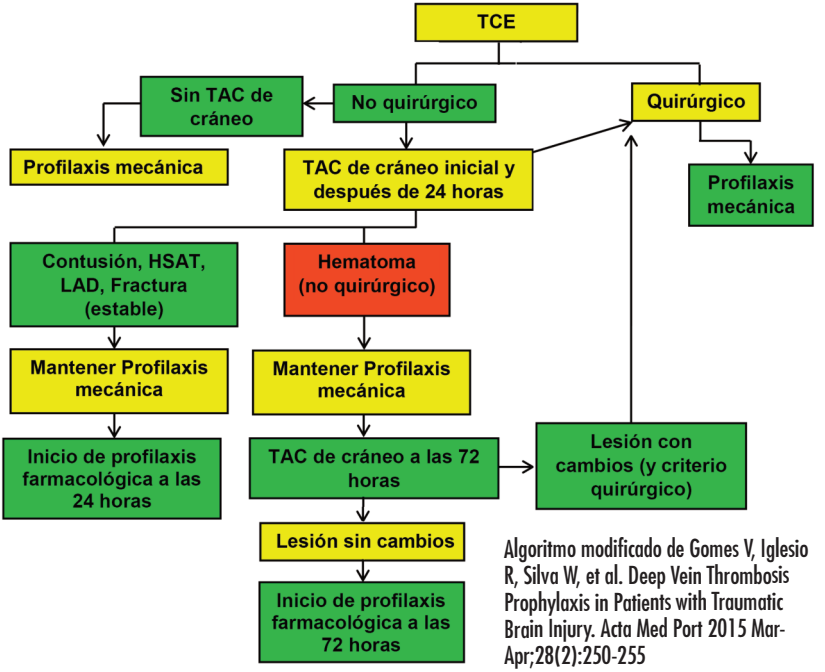
También se describe la seguridad de la tromboprofilaxis farmacológica temprana, 24 horas; en pacientes con hemorragia intracraneana estable después de un TCE.[19] Sin embargo no hay una indicación fuerte para el método de elección en tromboprofilaxis en pacientes con TCE severo. Hacen falta mas estudios que soporten la evidencia.[20]

Nota: No hay reporte actual de otras terapias profilácticas farmacológicas para TVP en pacientes politraumatizados y con TCE.

ALGORITMO 1
Profilaxis para TVP en pacientes con politraumatismo



ALGORITMO 2
Profilaxis para TVP en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE)



Algoritmo modificado de Gomes V, Iglesio R, Silva W, et al. Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in Patients with Traumatic Brain Injury. Acta Med Port 2015 Mar-Apr;28(2):250-255

LESIÓN DE LA MEDULA ESPINAL

La lesión de la medula espinal (LME) aguda tiene una alta incidencia y consecuencias fatales, ubicándose como un importante factor de riesgo para TVP que conlleva a alta tasas de morbilidad y mortalidad en el paciente; sumado que la TVP puede debutar como asintomática y el 50% de los trombos pueden embolizar, es el motivo del por que la LME se le adjudica de alto riesgo para TVP. [3,21]

Recomendaciones profilácticas para TVP

La LME aguda también posee modalidades de profilaxis mecánicas y/o farmacológicas.

1. Tromboprofilaxis mecánica:

1.1 DCNs: En general está recomendada la colocación de DCNs como medida temprana para pacientes con LME, siempre y cuando no haya lesión en miembros inferiores. Como medida aislada no está indicada, a menos que haya contraindicación para profilaxis farmacológica.

1.2 MCG: ciertos autores han señalado que ofrece protección en pacientes hospitalizados de alto riesgo; sin embargo

en un estudio randomizado demostró ser menos efectiva en comparación con las HBPM. Con tasas de TVP de 22% para MCG y 5% para HBPM. Como medida aislada no puede ser usada a menos que haya contraindicación farmacológica ó no se cuente con DCNs. [8,22]

En cuanto a otros métodos como la bomba plantar neumática AV, no hay reporte de su uso actualmente en LME aguda.[21]

2.Tromboprofilaxis farmacológica

Con referencia a la primera línea farmacológica, se reporta el uso de:

2.1 HBPM teniendo presente que la mismas son superiores a los métodos mecánicos. Por lo que su uso es seguro en LME aguda siendo, el tratamiento de elección. A menos que haya contraindicación por sangrado o sospecha del mismo.[21]

La dosis recomendada como tromboprofilaxis puede ser de 30 mg SC BID ó 40 mg SC OD no habiendo diferencias significativas en cuanto a sangrado y efectividad de las mismas. También se ha reportado en pequeños trabajos que no existen diferencias significativas entre las diferentes HBPM.[21]

2.2 Antagonistas de vitamina K y los nuevos anticoagulantes orales directos (ACODs): no hay evidencia robusta que permita el uso de los mismos en la fase aguda de LME. Aunque el uso de ACODs en un futuro pudiera ser considerado como profilaxis en la etapa de rehabilitación por su poca interacción con alimentos y fármacos, y menos costosos que las HBPM.[21]

Combinación de profilaxis mecánica y farmacológica

Pequeños estudios han reportado que pudiera usarse de manera combinada o secuencial, siempre y cuando alguno de ellos no este contraindicado. Teniendo como desventaja que pueden emplearse de forma suboptima.[21]

Tiempo de profilaxis

Se recomienda tromboprofilaxis farmacológica continua por 8 semanas a 12 semanas en pacientes con limitada movilidad. Ya que se ha reportado que las primeras 2 semanas hay un incremento de TVP, que disminuye progresivamente hasta los 8 semanas.[21,23]

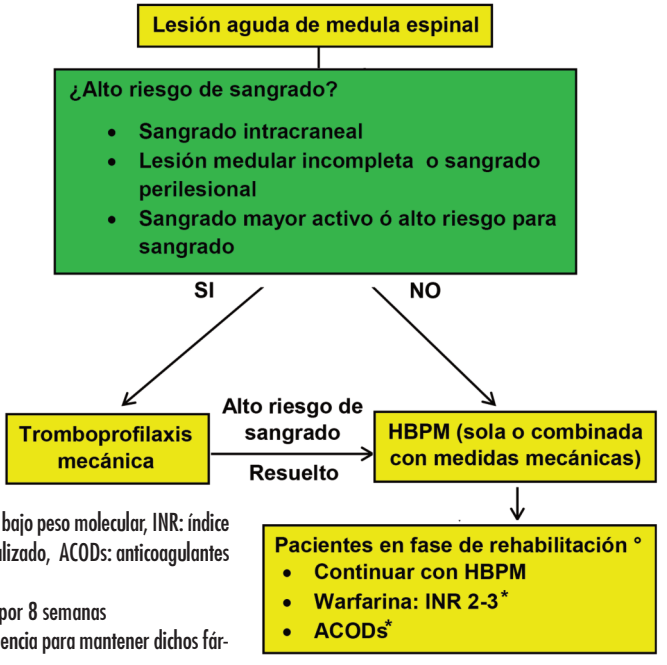
Durante la fase de rehabilitación se ha considerado la tromboprofilaxis con HBPM, ACODs, warfarina, con un menor grado de evidencia y recomendación. Aun cuando suele ser recomendado por autores para su uso, la evidencia sigue siendo escasa.[21]

Nota: Todo paciente con LME aguda debe recibir tromboprofilaxis ya se por enfermedades médicas o quirúrgicas. Siempre y cuando no este contraindicada.

3. Filtro de vena cava superior

No se recomienda como profilaxis primaria para TVP. Solo como profilaxis secundaria para EP cuando hay una TVP proximal aguda en la que este contraindicada medidas farmacológicas. Además que su uso debe ser temporal. No hay una evidencia directa fuerte que apoye su uso en profilaxis para TVP.[24,25]

ALGORITMO 3
Lesión aguda de medula espinal



HBPM: heparina de bajo peso molecular, INR: índice internacional normalizado, ACODs: anticoagulantes orales directos.
°Mantener terapia por 8 semanas
*No hay fuerte evidencia para mantener dichos fármacos por 8 semanas

Tomado de: Chen D, Geerts WH, Lee MY, et al. Prevention of venous thromboembolism in individuals with spinal cord injury. Clinical practice guideline for health care providers third edition. Consortium for Spinal Cord Medicine.2016.

TROMBOPROFILAXIS EN NEUROCIRUGÍA

El abordaje para los pacientes neuroquirurgicos es un tanto controvertido por el riesgo incrementado ya sea por balance del sangrado o trombosis; reportándose TVP y subsecuentemente EP hasta un 25% con una tasa de mortalidad a un rango 9% y que puede alcanzar el 50%. Sin embargo ese rango tiene que ver con el tipo de cirugía (craneal, espinal) y comorbilidades asociadas como neoplasias malignas, infecciones, insuficiencia cardiaca, obesidad, apnea del sueño y condiciones extras como duración de la cirugía, edad, si hay inmovilización.[26]

Es difícil comparar las complicaciones de sangrado propias de la craneotomía con respecto a las de la quimioprofilaxis. Lo que si está bien definido es que el riesgo de TVP para TCE es más alto que la craneotomía electiva. Aún así en estos últimos,

la quimioprofilaxis debería usarse con gran precaución en pacientes de alto riesgo para TVP, ya que la evidencia y grado de recomendación muy baja (2C).

Muchos trabajos han evidenciado que el riesgo para TVP en pacientes con craneotomía o aquellos que están sometidos a cirugías de columna vertebral y médula espinal tienen un amplio rango de variación (las variaciones de la con rango para esta última es de 0,3% a 31).[27,28]

Recordando que hay insuficiente evidencia por los variados factores inherentes al acto quirúrgico, estatus del paciente y factores postquirúrgicos. Se ha reportado que posterior a la craneotomía el riesgo para TVP y EP fué, en algunas series, consecutivamente 2,4 % y 1,3% de todos los pacientes estudiados. Por lo que se ha podido estratificar por escalas de puntuación que cantidad de pacientes tiene más probabilidad de presentar TVP según los factores independientes postquirúrgicos. Concluyendo que la identificación de estos factores postcraneotomía pueda tener beneficio para profilaxis en pacientes de alto riesgo.[29] Así como los factores de riesgo para TVP y EP en postcraneotomía, también se han reportado factores involucrado en cirugía espinal donde el dimero D, HTA y edad avanzada son factores predictivos para estratificar que paciente tiene mayor probabilidad de presentar TVP.[30]

¿Cómo debería ser la profilaxis en este grupo de pacientes?

La profilaxis debería ser mecánica (DCNs) en esta población, siendo su grado de recomendación 2C. Y solo la quimioprofilaxis farmacológica en aquellos pacientes con alto grado de riesgo para TVP y EP donde se individualice al paciente. Grado de recomendación 2C y vigilancia estricto de sangrado evidencia 1A.[26]

Por lo heterogéneo de la población, la cantidad de procedimientos involucrados y los múltiples factores de riesgos involucrados; aunado a la falta de evidencia, los futuros estudios se deberían enfocar en la valoración de alto riesgo y proporcionar los beneficios clínicos de la quimioprofilaxis farmacológica, disminuyendo lo más posible el riesgo de TVP y EP.[27,28]

RECOMENDACIÓN EN ANALGESIA NEUROAXIAL

El procedimiento neuroaxial es un término usado para designar al bloqueo espinal, epidural o caudal, considerándose un riesgo elevado para hematoma espinal y epidural con el uso concomitante de anticoagulantes ó antiagregantes.[26]

Los procedimientos neuroaxiales para analgesia y anestesia se consideran mínimamente invasivos, sin embargo el riesgo de sangrado (hematoma epidural como principal complicación) suele aumentar dependiendo del tipo de intervención, el lugar donde se realice y principalmente la medicación farmacológica a la que esté sometido el paciente, como anticoagulantes, ya sea como medicación profiláctica o terapéutica y/o medicación con anti plaque-

tarios. Actualmente hay recomendaciones estrictas en cuanto el cese de la medicación y su restablecimiento ante el procedimiento agudo y también para los pacientes que son sometidos para las diversas modalidades del dolor.[31]

Consideraciones anatómicas para el desarrollo del hematoma espinal

a. Región vertebral: En la formación del hematoma, están implicados muchos aspectos siendo una de las razones la dificultad para realización del procedimiento que depende la cantidad de tejido adiposo, la cual es más dificultoso en áreas lumbo-sacra por la gran cantidad.

b. Espacio vertebral: Otro factor a mencionar es el espacio vertebral reducido que en promedio es de 0.4 mm desde C7 hasta T1, 7,5 mm a nivel de los espacios intervertebrales superiores y desde T11 hasta las región lumbar de 4 a 7 m.

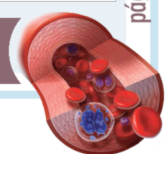
c. Vasos sanguíneos: Propiamente el espacio epidural cuenta con la anastomosis del plexo vertebral anterior y posterior la cual es altamente vulnerable ante la punción, en especial en pacientes anciano por su fragilidad de los vasos. Se ha reportado hasta un 28 % de traumatismo del plexo epidural en pacientes sometidos a punciones desde L2 hasta L3

d. Otros factores: Así como las consideraciones anatómicas también se debe tomar en cuenta deformaciones propias, como estenosis del canal, herniaciones discales, procedimientos previos que predispongan a fibrosis y adhesión del tejido conectivo y calibre de la aguja.

Estratificación de riesgo de sangrado en otros procedimientos para terapia para el dolor

Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo
• Estimulación de medula espinal • Implantaáon de catéter y bomba intratecal • Vertebroplastia • Epiduroscopia y descompresión epidural	• Infiltración esteroidea interlaminar (C, T, L, S) • Infiltración esteroidea Transforaminal (C, T, L, S) • Bloqueo paravertebral (C,T,L) • Procedimiento intradiscal (C,T,L) • Bloqueo simpático implante de dispositivo para estimulación nerviosa periférica • Bloqueo nervioso medial facetario y ablación con radiofrecuencia	• Bloqueo nervioso periférico • Infiltración musculo esquelética y articulaciones periféricas • Infiltración piriforme y de puntos gatillos • Infiltración sacroiliaco y de ramas nerviosas sacras lateral

Se puede considerar a pacientes de muy alto riesgo para sangrado: ancianos, comorbilidades como enfermedad hepática y renal avanzada, el uso concomitante de fármacos anti plaquetario/anticoagulantes, historia de sangrado.
C: cervical, T: torácica, L: lumbar, S: sacra



Intervención

Las directrices en la intervención neuroaxial aguda como se mencionó previamente son estrictas en cuanto a la suspensión y reinicio de tratamiento y depende en gran medida de la vida media del fármaco, del riesgo del paciente y del procedimiento. La gran mayoría de las guías a nivel internacional convergen en lo que se debe realizar antes, durante y después del procedimiento; ya sea como anestesia o analgesia. Por tanto se resume: [31,32,33]

1. Heparinas:

Al igual que todos los fármacos depende de la vía de administración, dosis y vida media.

PROFILAXIS (cuando suspender y cuando reiniciar)			
Medicación	Antes del procedimiento neuroaxial y colocación de catéter (última dosis)	Durante procedimiento neuroaxial y retiro de catéter	Reinicio Después del procedimiento
HNF SC 5000 uds cada 12 ó 8 horas	Sin restricciones	No contraindicado	Sin restricciones
HNF SC 7500 uds cada 8 horas	8 horas antes	Contraindicado	2-4 horas después
Enoxaparina	12 horas antes	Para remover catéter debe esperar 12 horas después de última dosis	4 horas
Dalteparina	12 horas antes	Para remover catéter debe esperar 12 horas después de última dosis	4 horas

Si necesita dar profilaxis con HBPM y previamente tiene un catéter implantado, debe esperar 8 horas partiendo como hora cero desde que se colocó dicho dispositivo.

2. Inhibidor del factor X activado: Fondaparinux.

PROFILAXIS (Cuando suspender y cuando reiniciar)			
Medicación	Antes del procedimiento neuroaxial y colocación de catéter (última dosis)	Durante procedimiento neuroaxial y retiro de catéter	Reinicio Después del procedimiento
Fondaparinux (2.5 mg SC OD)	48 a 96 horas	Contraindicado para colocación de catéter	12 -24 horas

En cuanto la última dosis antes del procedimiento hay discrepancias entre las horas. Sin embargo lo más razonable es esperar 5 vidas medias, donde el mismo se elimina en un 97 % (vida media entre 17 y 21 horas). Si hubo remoción de catéter y necesita colocar profilaxis debe esperar 12 horas (neuroaxial)

3. Nuevos anticoagulantes orales:

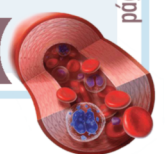
PROFILAXIS (Cuando suspender y cuando reiniciar)			
Medicación	Antes del procedimiento neuroaxial y colocación de catéter (última dosis)	Durante procedimiento neuroaxial y retiro de catéter	Reinicio Después del procedimiento
Rivaroxaban	3 días	Debería evitarse la colocación de catéter	24 horas
Apixaban	3-5 días	Debería evitarse la colocación de catéter	24 horas
Dabigatran	4-5 días	Debería evitarse la colocación de catéter	24 horas

Si necesita remover el catéter debe esperar 12 horas después de la última dosis. Debe esperar 24 horas para reiniciar después de punciones traumáticas.
Algunas guías recomiendan el reinicio a las 6 horas sin embargo es más seguro su reinicio a las 24 horas después del procedimiento. Y la recomendación del tiempo antes del procedimiento es 5 veces su vida media (anestesia regional VTE)

4. Dosis de anticoagulación

Dosis de anticoagulación (Cuanto suspender y cuando reiniciar)			
Medicación	Antes del procedimiento neuroaxial y colocación de catéter (última dosis)	Durante procedimiento neuroaxial y retiro de catéter	Reinicio Después del procedimiento
HNF infusión continua y/ó dosis SC completa para anticoagulación	Esperar hasta el que PTT activado este menos de 40 seg.	Contraindicado	Esperar de 2 -4 horas
Enoxaparina	24 horas antes	Contraindicado	4 horas
Dalteparina	24 horas antes	Contraindicado	4 horas
Fondaparinux	48 a 96 horas antes	Contraindicado	4 horas
Rivaroxaban	3 días	Contraindicado	3 días
Apixaban	3-5 días	Contraindicado	3-5 días
Dabigatran	4-5 días	Contraindicado	4-5 días
Warfarina	INR < 1,5 ó 5 días	Contraindicado	24 horas

5. Terapia fibrinolítica: Alteplasa



Fibrinólisis			
Medicación	Antes del procedimiento neuroaxial y colocación de catéter (última dosis)	Durante procedimiento neuroaxial y retiro de catéter	Reinicio Después del procedimiento
Alteplasa (1 mg por dosis para limpieza del catéter)	Sin restricciones	Sin restricciones	Sin restricciones
Alteplasa (terapéutica)	10 días	Contraindicado	10 días
Para limpieza del catéter: dosis máxima de 4 mg/24.			

Otros fármacos

También se advierte la suspensión de otros fármacos no pertenecientes a la familia de los anticoagulantes. Ya que poseen otros efectos, con un amplio riesgo de sangrado a nivel neuroaxial como: los anti inflamatorios no esteroideos (AINES), ácido acetilsalicílico, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la P2Y12 y los inhibidores de la glicopreína IIb/IIIa. Y en gran medida depende del procedimiento involucrado. Se resume en las siguientes tablas:

Acido acetilsalicílico (ASA)				
	Cuando suspender			
Fármaco	Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo	Reinicio
ASA	6 días antes	No suspender	No	24 horas

Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES)				
	Cuando suspender			
Fármaco	Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo	Reinicio
Diclofenaco	1 día	No	No	24 horas
Ketorolaco	1 día	No	No	24 horas
Ibuprofeno	1 día	No	No	24 horas
Etodolaco	2 días	No	No	24 horas
Indometacina	2 días	No	No	24 horas
Naproxeno	4 días	No	No	24 horas
Meloxicam	4 días	No	No	24 horas
Nabumetona	6 días	No	No	24 horas
Oxaproxina	10 días	No	No	24 horas
Piroxicam	10 días	No	No	24 horas

Inhibidores de fosfodiesterasa				
	Cuando suspender			
Fármaco	Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo	Reinicio
Cilostazol	2 días	No	No	24 horas
Dipiridamol	2 días	No	No	24 horas

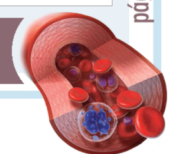
Inhibidores de la P2Y12				
	Cuando suspender			
Fármaco	Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo	Reinicio
Clopidogrel	5 -7 días	5 -7 días	No	12-24 horas
Prasugrel	5 -7 días	5 -7 días	No	12-24 horas
Ticagrelor	5 -7 días	5 -7 días	No	12-24 horas

Inhibidores de la Glicoproteína IIb/IIIa				
	Cuando suspender			
Fármaco	Alto riesgo	Riesgo intermedio	Bajo riesgo	Reinicio
Abciximab	2 -5 días	2 -5 días	2 -5 días	8-12 horas
Eptifibatide	8-24 horas	8-24 horas	8-24 horas	8-12 horas
Tirofiban	8-24 horas	8-24 horas	8-24 horas	8-12 horas

Terapias alternativas

Muchas de ellas son componentes botánicos naturales ó sus extractos, la cual tienen la capacidad de inhibir la activación plaquetaria ó aumentar el efecto de los cumarínicos como la warfarina. Aunque se necesitan más estudios que respalden las directrices en cuanto su indicación y suspensión, ya que hay controversias entre muchos investigadores en cuanto a la evaluación del riesgo perioperatorio neuroaxial y estratificación de riesgo de sangrado, por tanto hay que tomar precaución.

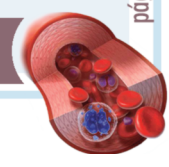
Agentes botánicos que probablemente puedan causar mayor tasa de sangrado		
Agente botánico	Efecto en la coagulación	Tiempo de hemostasia después de la suspensión
Ajo (Allium sativun)	Inhibe: agregación plaquetario, formación de tromboxano, actividad de fosfolipasa, incorporación de ácido araquidónico plaquetario	Suspender 7 días antes en especial con fármacos que tengan mecanismos de acción en las vías involucradas
Dong quai (Angelica sinensis)	Contiene productos cumarínicos naturales, potencia el efecto	Chequear INR en pacientes con warfarina
Danshen (Savia miltiorhiza)	Disminuye la eliminación de warfaina, inhibe la agregación plaquetaria	Chequear INR en pacientes con warfarina
Ginkgo biloba	Inhibe el factor de agregación plaquetaria	Suspender 36 horas antes y chequear función plaquetaria en presencia de otros anti-plaquetarios
Panax ginseng	Reduce el efecto de la warfarina	



BIBLIOGRAFÍA

1. Shahram P, Golnar S, Hosseinali K, et al. Management of deep vein thrombosis (DVT) prophylaxis in trauma patients. Bull Emerg Trauma 2016; 4(1):1-7.
2. Tykocki T, Guzek K. Anticoagulation therapy in the traumatic brain injury. World Neurosurgery (2016), doi: 10.1016/j.wneu.2016.01.063.
3. DeMuro JP, Hanna AF. Prophylaxis of deep venous thrombosis in trauma patients: A review. J Blood Disorders Transf 2013; 4(4): 1-5.
4. Toker S, Hak DJ, Morgan SJ. Deep vein thrombosis prophylaxis in trauma patients. Thrombosis 2011; 2011: 1-11.
5. Whiting P, White-Dzuro GA, Greenberg SE, et al. Risk factors for deep venous thrombosis following orthopaedic trauma surgery: An analysis of 56,000 patients. Arch Trauma Res. 2016 March; 5(1): e32915.
6. Ibrahim M, Ahmed A, Mohamed W, et al. Effect of Compression Devices on Preventing Deep Vein Thrombosis Among Adult Trauma Patients. Dimens Crit Care Nurs 2015;34(5):289-300.
7. Weinberger1 J, Cipolle1 M. Mechanical prophylaxis for post-traumatic VTE: Stockings and pumps. Curr Trauma Rep 2016; 2:35–41.
8. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database of systematic reviews 2014, 12. Art. No.: CD001484.
9. Ho KM, Tan JA. Stratified Meta-Analysis of Intermittent Pneumatic Compression of the Lower Limbs to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients. Circulation. 2013; 128:1003-1020.
10. Liersch K, Gumm K, Judson R. Trauma Patient VTE Prophylaxis. MH Policy MH02.02.04 Venous Thromboembolism Prevention 2015: 1-5.
11. Khan and Dr.O'Shea. Thromboprophylaxis guidelines for adult patients. Cork University Hospital 2015: 1-20.
12. Gritsiouk Y, Hegsted D, Schlesinger P, et al. A retrospective analysis of the effectiveness of low molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis in trauma patients. Am J Surg 2013; 1-5. http://dx.doi.or/10.1016/j.amjsurg.2013.12.010.
13. Mohseni S, Talving P, Lam L, et al. Venous thromboembolic events in isolated severe traumatic brain injury. Journal of Emergencies, Trauma, and Shock I 2014; I, 11-15.
14. Gomes V, Iglesio R, Silva W, et al. Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in Patients with Traumatic Brain Injury. Acta Med Port 2015 Mar-Apr;28(2):250-255
15. Okoye OT, Gelbard R, Inaba K, et al. Dalteparin versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolic events in trauma patients. Eur J Trauma Emerg Surg 2014; 40:183–189.
16. Cionac F, Anastase DM, Munteanu AM, et al. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery. MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine 2013; 8(2): 189-194.
17. Donnachie N. Venothromboembolism prophylaxis: Trauma and orthopaedics. Clinical Guideline. Wirral University teaching hospital. 2014: 1-14.
18. http://excellence.acforum.org/sites/default/files/VTE%20Prophylaxis%20Guideline.docx.

19. Farooqui A, Hiser B, Barnes SL, et al. Safety and efficacy of early thromboembolism chemoprophylaxis after intracranial hemorrhage from traumatic brain injury. J Neurosurg 2013, 119:1576–1582.
20. Quesada MF, Duran MA, Laiseca EF, et al. Tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular en trauma craneoencefálico severo: una revisión sistemática. Rev Argent Neuroc 2016;| 30 (2) : 49-61.
21. Chen D, Geerts WH, Lee MY, et al. Prevention of venous thromboembolism in individuals with spinal cord injury. Clinical practice guideline for health care providers third edition. Consortium for Spinal Cord Medicine.2016.
22. Halim TA, Chhabra HS, Arora M, et al. Pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury: an Indian perspective. Spinal Cord (2014) 52, 547–550.
23. Godat LN, Kobayashi L, Chang DC, et al. Can we ever stop worrying about venous thromboembolism after trauma?. J Trauma Acute Care Surg. 2015; 78:475-481.
24. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for vte disease. antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American college of chest physicians Evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e419S–e494S.
25. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risks of recurrent pulmonary embolism: A randomized clinical trial. JAMA 2015; 313(16):1627–1635.
26. Bang SM, Jang MJ, Kim KH et al. Prevention of venous thromboembolism, 2nd edition: Korean society of thrombosis and hemostasis evidence-based clinical practice guidelines. J Korean Med Sci 2014; 29: 164-171.
27. Kimmell KT, Jahromi BS. Clinical factors associated with venous thromboembolism risk in patients undergoing craniotomy. J Neurosurg 122:1004–1011, 2015.
28. Piper K, Algattas H, MD, DeAndrea-Lazarus IA, et al. Risk factors associated with venous thromboembolism in patients undergoing spine surgery. J Neurosurg Spine 2016.
29. Kimmell K, Jahromi B. Clinical factors associated with venous thromboembolism risk in patients undergoing craniotomy. J Neurosurg 2015; 122:1004–1011.
30. Yang S.D., Liu H, Sun Y.P., et al. Prevalence and risk factors of deep vein thrombosis in patients after spine surgery: a retrospective case cohort study. Scientific Reports | 5:11834 | DOI: 10.1038/srep11834.
31. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, et al. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications. Guidelines From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. Reg Anesth Pain Med 2015;40: 182–212.
32. Management of antithrombotic therapy for neuroaxial and peripheral nerve procedures. Guidelines to Prevent Neuroaxial Hematoma after Epidural/Intrathecal/Spinal Injections and Perineural Hematoma following Peripheral Nerve procedures, excluding Chronic Pain Procedures, (UWMC) february 2016.
33. Guidelines for Neuroaxial Anesthesia and Anticoagulation. Developed by Anticoagulation Task Force and Anesthesia Development Team. P&T Approved February 2014. Last update July 2015.



4.- Recomendaciones

4.5 Cirugía de cadera, Rodilla (Reemplazo articulares), Fracturas

Dr. Manuel Rivero Santiago Especialista en Traumatología y Ortopedia

La tasa de pacientes postquirúrgicos tratados por la especialidad de Cirugía Ortopédica y Traumatológica que desarrollan una enfermedad tromboembólica venosa, si no se realiza tromboprofilaxis, es alta [1], esta realidad es razonable, considerando 2 conjuntos de variables fácilmente comprobables: 1) Tomando en cuenta la Triada de Virchow: Todo paciente fracturado o posterior a un reemplazo articular presenta Daño de su Endotelio, Estasis Venoso por encamamiento o disminución de su movilidad y un Estado de Hipercoagulabilidad variable que puede suele estar condicionado por deshidratación o múltiples transfusiones sanguíneas durante su pre, trans y/o postoperatorio; 2) Tomando en cuenta el Score de Caprini: La artroplastia de cadera o rodilla, las fracturas de cadera, pelvis, fémur o tibia, El politraumatismo otorgan, cada aspecto y por sí solos, 5 puntos en su escala de riesgo; por lo cual, aún si no se considera ningún otro factor, estos pacientes deben ser considerados de MUY ALTO RIESGO, por lo que la tromboprofilaxis es mandatoria en estos.

Por tanto si, además, se espera optimizar la tromboprofilaxis en el paciente posterior a una cirugía ortopédica mayor se deben incluir medidas mecánicas y farmacológicas para prevenir un evento tromboembólico [2].

MEDIDAS MECÁNICAS

Medias de Compresión Graduada: El uso postquirúrgico de estas no ha demostrado (por si solo) ser más efectivo que la terapia farmacológica, por lo cual es motivo de controversia [3,4]. Sin embargo son ampliamente usadas a nivel mundial y los cirujanos ortopedistas quienes refieren como razón la ausencia de efectos adversos así como también es descrita como terapia "coadyuvante" en la profilaxis. [5]

Bombas de Compresión Neumática Intermitente: Su uso ha sido relativamente bien estudiado y ha demostrado un favorable balance Efectividad y Seguridad en la prevención de trombosis venosa profunda[5,6,7], aunque debe adararse que no se recomienda su uso exclusivo como método de prevención pues se ha evidenciado con claridad que su efectividad no es superior a las medidas farmacológicas[5] sin embargo su uso se ha incrementado en pacientes con alto riesgo de sangrado donde las medidas farmacológicas aún son controversiales.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

En pacientes con cirugía ortopédica mayor está ampliamente justificado el uso de medicamentos antitrombóticos, por lo cual se sugiere el siguiente esquema de decisión (Ver flujograma de Tromboprofilaxis traumatológica): La heparinas de bajo peso molecular (HBPM), en particular la enoxaparina sódica es el Gold Standard para la profilaxis con un nivel de evidencia Grado 1B; en aquellos casos cuando no se disponga de este fármaco está plenamente justificado emplear fondaparinux (Grado 1B); en ausencia de las anteriores o si el paciente rechaza la vía parenteral puede emplearse dabigatran etexilato, apixaban, rivaroxaban (sólo posterior a reemplazo total de cadera o rodilla), heparina no fraccionada (en ausencia de HBPM), o antagonistas de la vitamina K [2]. El uso de ácido acetilsalicílico no ha demostrado ser efectivo por si sólo en la prevención de ETEV (Grado 2 C), sin embargo se ha estudiado como parte de una "terapia multimodal" [8] que a su vez está conformada por 1) Estratificación de riesgo para ETEV, 2) Sangre autóloga como hemoderivado, 3) Anestesia regional, 4) Movilización precoz, 5) Compresión Neumática intermitente, 6) Heparina transoperatoria, previa a la preparación del fémur y 7) Aspirina postoperatoria [8]; sin embargo esta terapia no cuenta con estudios multicentricos ni randomizados que la avalen.

REEMPLAZO DE CADERA, COMO CIRUGÍA ELECTIVA

El reemplazo total de cadera, independientemente de ser si no la más exitosa una de las cirugías más exitosas a nivel mundial, presenta complicaciones que pueden ser catastróficas; entre ellas la Trombosis Venosa Profunda (TVP) presentando un riesgo de desarrollar la enfermedad entre 42 – 57% , Tromboembolismo Pulmonar (TEP) 0,9 – 28% si no se realiza tromboprofilaxis [9] . Por lo cual debe ser parte del protocolo de todo cirujano ortopedista la tromboprofilaxis empleando medidas mecánicas y farmacológicas. La profilaxis en estos casos debe extenderse por no menos de 18-21 días luego del egreso; sin embargo es recomendable realizar tromboprofilaxis extendida por no menos de 35 días [2] lo cual es particularmente importante si la deambulación del paciente debe diferirse por alguna causa [10]. Si el apoyo es diferido el tiempo debe contarse a partir del inicio de la deambulación asisitida.

REEMPLAZO DE RODILLA

Esta cirugía presenta un riesgo de TVP de 41-85% y de EP de 1.5-10% (9). El incremento del riesgo de TVP se debe al uso de isquemia (a través de torniquete) durante el acto quirúrgico. La profilaxis de estos pacientes debe extenderse por no menos de 10-14 días [2], pero, igual que en el paciente reeemplazado de cadera, se recomienda la tromboprofilaxis extendida

por al menos 35 días luego del egreso del paciente [2]

EL PACIENTE FRACTURADO

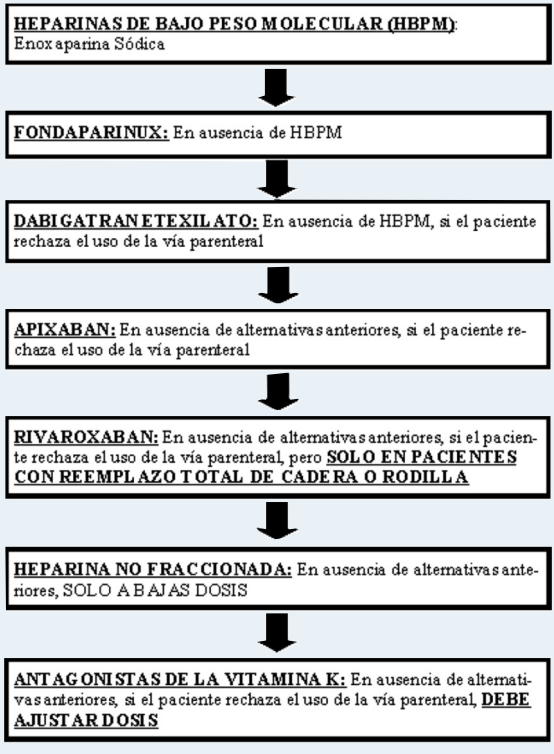
En pacientes con fracturas complejas o abiertas en miembros inferiores se ha evidenciado un riesgo de ETEV de 9-24%, haciendo su aparición clínica entre los días 6-20 después de la lesión [1] por lo cual se recomienda la profilaxis farmacológica extendida por al menos de 35 días a partir del día de la cirugía (Evidencia Grado 2B) [2]. El paciente con trauma espinal presenta un riesgo mayor del 80% para desarrollar ETEV y aumenta durante el proceso de fisioterapia y rehabilitación [11] por lo cual la profilaxis debe extenderse hasta cubrir ese período y continuar dependiendo de las secuelas motoras que queden.

Los pacientes con fracturas aisladas de un solo miembro inferior susceptibles de manejo no quirúrgico no requieren profilaxis farmacológica (Evidencia Grado 2C) [2]

PARA RECORDAR

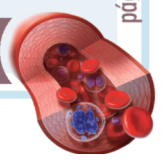
Todos los pacientes susceptibles deben recibir tromboprofilaxis mecánica y/o farmacológica [11] el riesgo de sangrado no justifica no hacer nada.

Flujograma de Tromboprofilaxis farmacológica en el paciente traumatológico



BIBLIOGRAFÍA

1. Niikura T. et al. Rate of VTE after complex lower-limb fracture surgery without pharmacological prophylaxis. JOURNAL OF ORTHOPAEDIC SURGERY. Vol. 23 No. 1, April 2015
2. Falck-Ytter, Yngve; Francis, Charles W; et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines. CHEST / 141 / 2 / February, 2012
3. Gillespie W, Murray D, Gregg PJ, Warwick D. Risk and benefit of prophylaxis against venous thromboembolism in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg [Br] 2000; 82-B:475-9.
4. Salvati EA, Pellegrini V, Sharrock NE, et al. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. J Bone Joint Surg [Am] 2000;82-A:252-70.
5. Handoll HHG, Farrar MJ, McBirnie J, et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. The Cochrane Library, www.cochrane.org 2003:2.
6. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH Jr, Williams S, Lonner JH. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg [Am] 2000;82-A:929-38.
7. Koo et al. Comparison of Efficacy of Intermittent Sequential Pneumatic Compression Devices in Preventing Deep Vein Thrombosis Clinics in Orthopedic Surgery · Vol. 6, No. 4, 2014 · www.ecios.org
8. E. Vulcano : M. Gesell. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: a multimodal thromboprophylaxis protocol. International Orthopaedics (SICOT) (2012) 36:1995–2002 DOI 10.1007/s00264-012-1588-4
9. Lee S, et al. Venous Thromboembolism Following Hip and Knee Replacement Arthroplasty in Korea: A Nationwide Study Based on Claims Registry. J Korean Med Sci 2016; 31: 80-88
10. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 30 3:CD004179. doi: 10.1002/14651858.CD004179.pub2.
11. Paydar S et al. Management of Deep Vein Thrombosis (DVT) Prophylaxis in Trauma Patients. Bull Emerg Trauma 2016;4(1):1-7.



4.- Recomendaciones

4.6 Cáncer, Viajes de larga distancia y Profilaxis Prolongada

Dr. Jose Ayala Médico internista

CÁNCER

Según los datos del Registro Internacional de pacientes con Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE), el cáncer está presente en el 20% de los casos con Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV). El paciente oncológico presenta un riesgo de 4 a 6 veces de padecer ETEV, así como una incidencia 3 veces mayor de recurrencia. [1]

En el año 2012, según la 9na Edición de las guías de prevención de trombosis y terapia antitrombótica, en los pacientes con cáncer sin factores de riesgo adicionales para ETEV no recomendaban el uso de ningún tipo de profilaxis farmacológica.[2]

Posteriormente en un metanálisis en el año 2014 se revela que el paciente oncológico ambulatorio tratado con dosis profilácticas de heparinas (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular), si bien no hay evidencia clara de disminución de la mortalidad a los 12 o a los 24 meses; si se observa una reducción significativa de la ETEV sintomática en 44% (RR 0,56; 95% IC 0,43-0,74), aunque un mayor riesgo de sangrado menor, sin compromiso de vida (RR 1,32; 95%IC 1,02-1,71).[3]

Con respecto al uso de profilaxis con tratamiento oral (antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina o factor Xa) existen diferentes metanálisis y revisiones de conocidos estudios controlados al azar, donde se evalúan los subgrupos de pacientes oncológicos; y en ninguno de los casos se consideran para la profilaxis primaria. En éstos se estudia el efecto de los anticoagulantes orales en el tratamiento y prevención secundaria de la ETEV, en pacientes con cáncer, no mostrando diferencias significativas en el efecto terapéutico ni en el riesgo de sangrado, con respecto al tratamiento convencional. [1,4,5, 6,7]

Diferente consideración se desprende de aquel paciente oncológico que recibe quimioterapia de forma ambulatoria. Con respecto a esto, Di Nisio y colaboradores (2016), en una actualización de la evidencia, obtuvieron 5 ensayos controlados al azar adicionales (26 estudios en total) y se evidenció reducción significativa del riesgo de ETEV sintomática con tromboprofilaxis primaria parenteral entre 46-64%, con un aumento no significativo en los sangrados mayores (RR 1,05;95% IC 0,55-2). Esto sugiere el uso de Tromboprofilaxis parenteral en pacientes oncológicos ambulatorios que reciben quimioterapia, considerando riesgo /beneficio con respecto a la posibilidad de sangrado. En el caso del anticoagulante oral, se encuentra un ensayo fase II, con Apixabán, donde se presenta como alter-

nativa de disminución de la ETEV sintomática con bajo riesgo de sangrado mayor comparado con placebo.[8]

Los paciente oncológicos que son sometidos a cirugía se recomienda realizar profilaxis parenteral, con la observación adicional que aquellos con alto riesgo de ETEV, bajo riesgo de hemorragia, sometidos a cirugía abdomino-pélvica, deben mantener profilaxis con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) por al menos 4 semanas de post-operatorio.[9] En un metanálisis de Akl y colaboradores (2014), se compara el uso de HBPM con Heparina No Fraccionada (HNF), en pacientes oncológicos que van a cirugía, y no se evidencian diferencias significativas entre ambos anticoagulantes entre mortalidad, y riesgo de ETEV (RR 0,73;95%IC 0,34-1,54); con menores eventos de hematoma en la herida para la HBPM, aunque si con mayor volumen transfusional intraoperatorio para este grupo.[10]

Akl y colaboradores en el año 2014 realizan otro metanálisis, donde evalúan la anticoagulación en pacientes oncológicos portadores de catéteres venosos centrales. Presentan evidencia a favor de la reducción de Trombosis Venosa Profunda (TVP) sintomática con el uso de HBPM en un 52%, igualmente reducción de TVP asintomática con el uso de bajas dosis de antagonistas de vitamina K en un 57%. Sin embargo como hallazgo adicional se encuentra alto riesgo para trombocitopenia con el uso de HBPM (RR 3,3;95%IC 2,26-6,16), y mayores eventos de TVP asintomáticas; ambos resultados al ser comparados con antagonistas de la vitamina K.[11] Tomando en cuenta la recomendación previa en la 9na Edición de las Guías de Prevención de Trombosis y Terapia Antitrombótica, de no usar tromboprofilaxis en este grupo de pacientes, y considerando estos últimos resultados se muestra como conveniente el uso de anticoagulantes como prevención en pacientes con cáncer y uso de catéteres, con factores de riesgo adicionales para ETEV, balanceando con el riesgo de complicaciones.

VIAJES DE LARGA DISTANCIA

Esta descrita la relación de viajes de larga distancia con la ETEV, sobretodo con mayores a 8 horas de duración. Sin embargo, la evidencia disponible dicta que la incidencia de ETEV en personas con riesgo bajo y moderado, es de 0,5%, y si se incluyen los casos de tromboflebitis superficial distal (a nivel gemelar) llega a 1,7%. Si analizamos los eventos de tromboembolismo pulmonar severo, se consigue que se presenta en 5 pacientes por millón. Solo un estudio (Scurr y colaboradores, 2001), presenta una incidencia de 12%. Con respecto a viajeros con alto riesgo para ETEV se desconocen los datos.[12]

En el estudio de Scurr y colaboradores (2001), recomiendan el uso de medias de compresión elástica graduada, en vista de una disminución significante de los episodios de ETEV con respecto al grupo que no

usó terapia de compresión (12% Vs 0%). Sin embargo, estos datos son totalmente contradictorios con los resultados de Hughes y colaboradores (2003), donde el uso de terapia de compresión elástica tuvo mayores eventos trombóticos que en el grupo que no usó tratamiento (2,7% Vs 0,6%)[13,14]. Se debe considerar que la calidad de la evidencia es baja, y se debe tomar en cuenta adicionalmente que en ninguno de los ensayos se discrimina el nivel anatómico de la compresión elástica ni la presión ejercida en mmHg a nivel del tobillo.

Más recientemente Al-Hameed (2017) publica una revisión donde destaca que el riesgo de ETEV asintomática disminuye en viajeros de largas distancias con el uso de medias de compresión graduada (RR 0,1;95%IC 0,04-0,25).[15]

Igualmente, en esta revisión se discute acerca de la ambulación frecuente en viajeros de largas distancias, y a pesar de que la evidencia no es contundente para demostrar modificación del riesgo de ETEV (OR 1,2;95%IC 0,6-2,6); el bajo costo que involucra esta intervención permite sugerirla como conveniente. Similares resultados para los ejercicios de contracción /relajación de los músculos gemelares, pero que al ser una intervención sencilla puede ser recomendada en este grupo de pacientes.[15]

Al-Hameed (2017) encontró que el uso del asiento de la ventana con respecto al uso del asiento en el pasillo, aumenta el riesgo de ETEV (OR 2,2;95%IC 1,1-4,4). En vista de esto es recomendable que, en viajeros de más de 8 horas, con factores de riesgo para ETEV, utilicen los asientos de los pasillos.[15]

El uso de profilaxis farmacológica en este grupo de pacientes con viajes de larga distancia, y de alto riesgo, se evaluó en el estudio LONFLIT[3], que tuvo una baja calidad de la evidencia, pues aún cuando se observa que el grupo control (sin intervención farmacológica) hubo una incidencia de 4,8% de ETEV asintomática, el grupo con 400 mg de Ácido Acetilsalicílico presento 3,6% de casos de ETEV asintomática, y el grupo con HBPM no hubo casos de ETEV; las diferencias no fueron significativas. Por esto se debe considerar el riesgo/beneficio para decidir utilizar intervención farmacológica en estos pacientes. [15,16]

Finalmente, en el caso del nivel de hidratación y riesgo de ETEV en viajeros de más de 8 horas, no se encuentra evidencia que avale esta aseveración.[12]

PROFILAXIS PROLONGADA

En el metanálisis de Sharma y colaboradores (2012), que incluye trabajo como ADOPT, EXCLAIM y MAGELLAN, con tromboprofilaxis extendida por más de 30 días de manera ambulatoria, posterior a disminución de la movilidad por enfermedad aguda al menos por 3 días; se evidencia reducción de la mortalidad, ETEV sintomática y asintomática en un 25% (RR 0,75;95% IC 0,64-0,88); tomando en

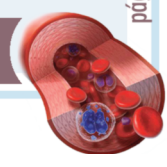
cuenta el Número Necesario a Tratar (NNT) fue de 320, pero contrasta el hecho de que el riesgo de sangrado mayor estuvo significantemente elevado (RR 2,68;95% IC 1,78-4,05), con un Número Necesario para Dañar (NND) en 194.[17]

Recientemente Liew y colaboradores (2016) realizan un metanálisis que incluye los trabajos previos y agrega el ensayo APEX, y observan que igualmente hubo reducción importante de ETEV, con disminución de TVP asintomática en 48% (RR 0,52;95%IC 0,35-0,77) y un NNT de 313; así como menor riesgo de EP no fatal de 39% (RR 0,61;95%IC 0,38-0,99) y un NNT 625. Igualmente, en este metanálisis contrasta el riesgo de sangrado mayor, con elevación marcada (RR 2,08;95%IC 1,5-2,9) y un NND de 244. A pesar de estos resultados en ninguno de los dos estudios analizados, se elevó la mortalidad secundaria a los episodios hemorrágicos.[18]

Con este nivel de evidencia se puede recomendar la profilaxis prolongada en pacientes médicos con factores de riesgo para ETEV, considerando el elevado riesgo de sangrado mayor que representa esta intervención terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franchini M, Bonfanti C y Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. Thromb Res. 2015;135:777-81.
2. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 suppl):e195S-e226S.
3. Akl EA, Kahale LA, Ballout RA, Barba M, Yosuico VED, van Doormaal FF, Middeldorp S, Bryant A, Schünemann H. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12:CD006652.
4. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Pekler G, Mushiyev S, Pastori LJ, et al. New Oral Anticoagulants in Patients With Cancer: Current State of Evidence. Am J Ther 2015; 22:460-8.
5. van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJ, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2014;12:1116–20.



6. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Venous Thromboembolism and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest 2015;147:475–83.
7. Arobelidze S, Haddad A, Spiro T, Daw H. New anticoagulants in cancer patient treatments. Anticancer Drugs 2016;27:832–838.
8. Di Nisio M, Porreca E, CandeloroM, De Tursi M, Russi I, Rutjes AWS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Syst Rev. 2016;12: CD008500.
9. Gould M, Garcia D, Wren S, Karanicolas P, Arcelus J, Heit J, Samama C. Prevention of VTE in Nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 suppl): e227S- e277S.
10. Akl EA, Kahale LA, Sperati F, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, Barba M, Sempos EV, Muti P, Cook D, Schünemann H. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. Cochrane Database of Syst Rev. 2014;6: CD009447.
11. Akl EA, Ramly EP, Kahale LA, Yosuico VED, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann H. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. Cochrane Database of Syst Rev. 2014;10:CD006468.
12. Watson H, Baglin T. Guidelines on travel-related on venous thrombosis. Br J Haematol. 2010;152:31-4.
13. Scurr J, Machin S, Bailey-King S, Mackie I, McDonald S, Smith P. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomized trial. Lancet. 2001;357:1485-9.
14. Hughes R, Hopkins R, Weatherall M, Van de W, Nowitz M, Milne D, et al. Frequency of venous thromboembolism in low to moderate risk long distance air travellers: the New Zealand Air Traveller´s Thrombosis (NZATT) study. Lancet. 2003;362:2039-44.
15. Al-Hameed , Al-Dorzi H, Abdelaal M, Alaklabi A, Bakhsh E, Alomi Y, et al. The Saudi clinical practice guideline for the prophylaxis of venous thromboembolism in long-distance travelers. Saudi Med J. 2017; 381): 101-7.
16. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, Incandela L, De S, 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.
17. Sharma A, Chatterjee S, Lichstein E, Mukherjee D. Extended thromboprophylaxis for medically ill patients with decreased mobility: does it improve outcomes? J Thromb Haemost. 2012; 10: 2053–60.
18. Liew A, Piran S, Eikelboom J, Douketis J. Extended-duration versus short-duration pharmacological thromboprophylaxis in acutely Ill hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Thrombolysis. 2017;43:29–301

4.- Recomendaciones

4.7 Enfermedad Renal y Hepática

Dra. Doris López C. Medico Nefrólogo

Durante muchos años, los antagonistas de la vitamina K (AVK), fueron el anticoagulante oral disponible para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) demostrando ser eficaz en mucho aspectos, posteriormente se originan los anticoagulantes Orales Directos (ACOD).[1]

Los ACOD aventajan los AVK en que no necesitan monitorización de laboratorio, sin embargo, existen una serie de consideraciones a tener en cuenta antes de indicar el tratamiento con estos fármacos. Debido a que se emplean frecuentemente en pacientes de edad avanzada con numerosas comorbilidades y la mayoría poli medicados, es importante considerar las variaciones que otras morbilidades, como la falla renal y la afectación hepática, pueden provocar sobre la farmacocinética y farmacodinamia de estos medicamentos.

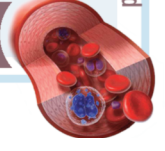
La profilaxis y el tratamiento de la ETEV en estos pacientes es compleja, debido a los trastornos de la coagulación inherentes a estas dos patologías específicamente, por lo que el uso de estas terapias implica la identificación de los pacientes con mayor riesgo de sangrado por lo que se debe evaluar el riesgo de sangrado. Desde el punto de vista clínico es importante destacar la edad (edad mayor de 75 años por sí sola debería considerarse de riesgo alto) y el sexo como factores importantes; las herramientas más útiles para medir el riesgo, son las escalas de riesgo de sangrado con anticoagulación.

El registro RIETE incluyó pacientes principalmente con trombosis venosa profunda (TVP), aunque también con embolia pulmonar (EP), tomando en consideración el aclaramiento de creatinina (Alc.Cr). Clasifica a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto de sangrado acorde al puntaje obtenido. Otra escala que puede utilizarse es la del American College of Chest Physicians, que también los divide en riesgo de sangrado bajo, intermedio o alto.[2]

La escala más difundida es la escala HAS-BLED la cual incluye entre otros factores, la función renal y hepática por lo que es una de las más empleadas. Una puntuación de 3 o superior identifica a los pacientes de alto riesgo hemorrágico. No obstante, la recomendación genérica es estrechar la vigilancia clínica de estos pacientes.[3]

VIGILANCIA DE LA FUNCION RENAL

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular. De hecho, las guías clínicas recientes han incorporado la ERC como factor de riesgo



cardiovascular y actualmente se considera por algunas de ellas como un equivalente de enfermedad coronaria[4-5]. La función renal debe ser evaluada antes iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales ya que tienen metabolismo de excreción renal y en caso de ser necesario hay que ajustar la dosis según la tasa de Ad.Cr. Los pacientes con falla renal constituyen un grupo con un elevado riesgo de eventos trombo embólicos, y a la vez de complicaciones hemorrágicas; por este motivo el uso de los anticoagulantes en este grupo es complejo, y en muchas ocasiones son sub utilizados.

La creatinina sérica (CrS) por sí sola no indica el nivel de función renal. Es por ello que se recomienda la utilización de fórmulas que estimen la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) o el Acl.Cr a partir de la CrS, siempre y cuando esta última esté estable.

La fórmula actualmente indicada para el cálculo de la TFG es la CKD-EPI: esta ecuación, es recomendada por las nuevas guías KDIGO 2012 dado que presenta una mejor exactitud que otras fórmulas, es más precisa para estimar la TFG en sujetos con niveles de CrS en el rango normal, lo cual es especialmente relevante para el tamizaje de la ERC[6] sin embargo la dosis requerida de determinado fármaco puede variar en forma sustancial en función de la ecuación utilizada en la estimación de la TFG, pudiendo llegar a tener repercusión clínica, en este sentido la mayoría de las publicaciones recomiendan el uso del método de Crockoft y Gault ya que el mismo fue utilizado en la mayoría de los ensayos de los ACOD[7].

HEPARINAS NO FRACCIONADAS (HNF)

Actualmente la HNF se reserva para pacientes en los que se considera la utilización de tratamiento fibrinolítico (TEP de riesgo intermedio o alto), y para pacientes con alto riesgo de sangrado que van a ser anticoagulados.[8]

Para establecer la dosis, se debe considerar la función renal, la edad, el peso (bajo peso y obesidad) y especialmente el riesgo de hemorragia. Sigue siendo la primera indicación para los pacientes con falla renal y en los adultos mayores de 75 años. La eliminación es renal, generalmente en forma de metabolitos.[9]

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

Aunque no se necesita ningún ajuste posológico en pacientes con Ad.Cr 30-50 ml/min o entre 50-80 ml/min, se recomienda una monitorización clínica cuidadosa en base a los niveles de anti Xa y función renal, con el objetivo de reducir los efectos secundarios, derivados de la acumulación del fármaco, como es fundamentalmente la hemorragia. En ERC estadio 4, Enoxaparina tiene estudios cinéticos que permiten realizar recomendaciones concretas de ajuste de dosis siendo más seguras y eficaces que las HNF.[10]

WARFARINA

Los ensayos clínicos con esta molécula han excluidos a poblaciones con falla renal, sin embargo se ha extendido su uso en pacientes con ERC, siendo la dosificación variable en cada paciente. La supervisión individualizada de la dosis se realiza según el tiempo de protrombina expresado en un Índice Internacional Normalizado (INR). Se recomienda su uso en falla hepática con INR elevado, los datos sugieren que el control del tratamiento con cumarínicos es más difícil en los pacientes con ERC avanzada, con un menor tiempo en el rango de INR, y puede aumentar el riesgo de muerte y accidente cerebrovascular ya que precisan menores dosis que los pacientes sin ERC y presentan un mayor riesgo de sangrado, por lo que requieren una monitorización más estrecha.[11-12]

DABIGATRAN

El Dabigatrán se excreta principalmente por el riñón, se debe evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento a fin de tamizar los pacientes con Ad.Cr: si el valor se encuentra por debajo de 30 cc/min está contraindicado su uso, en el estudio RE-LY los pacientes con falla renal grave fueron excluidos[13-14]. Se deberá ajustar la dosis a 110 mg cada 12 horas, en presencia de ERC y con alto riesgo de sangrado[15], igualmente la biodisponibilidad aumenta en sujetos de edad avanzada: paciente de 75 años de edad o más, la dosis recomendada es 150 mg al día, administrados en forma de cápsulas de 75 mg.

El Dabigatrán es dializable, debido a su relativa baja unión a proteínas del plasma (~35%), y podría ser una alternativa terapéutica en caso de sobredosis.[16-17]

RIVAROXABAN

Está indicado para la prevención del ictus o la embolia sistémica en la fibrilación auricular no valvular y la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes que han sido sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, así como en el tratamiento de la TVP.

Se excreta mediante un proceso dual: por vía renal (66 %) y biliar (28 %). Un 35 % del fármaco se excreta de forma inalterada por la orina; otra vía de eliminación incluye el metabolismo hepático vía citocromo P450-A4. No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con Ad.Cr de 50 a 80 ml/min o (Ad.Cr de 30 a 49 ml/min) no obstante, en este último grupo de pacientes, que reciban concomitantemente otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban debe utilizarse con precaución[18]. En el estudio ROCKET AF, los pacientes con Ad.Cr de 30 a 49 ml/min recibieron una dosis reducida de 15 mg diario [19].

Los datos clínicos limitados sobre los pacientes con Ad.Cr de 15 a 29 ml/min indican que las concentraciones plasmáticas de Rivaroxaban están aumentadas significativamente en esta población de pacien-

tes, lo que conllevaría a un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, Rivaroxaban debe usarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en los pacientes con un Ad.Cr < 15 ml/min [20]. El Rivaroxaban no es hemodializable.

APIXABAN

Esta molécula tiene múltiples vías de eliminación de los cuales aproximadamente 25% son de excreción renal y 75% son no renal. No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con falla renal leve o moderada; los pacientes con CrS 1,5 mg/dl, asociada a edad 80 años o peso corporal 60 kg deben recibir una dosis menor de Apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día. Igualmente los pacientes con falla renal grave (Acl.Cr de 15-29 ml/min) deben recibir una dosis menor de Apixaban, de 2,5 mg administrados dos veces al día.[21]

Este es el primer ACOD para uso en pacientes con Acl.Cr <15 ml/min o en pacientes que reciben diálisis; sin embargo, cabe señalar que los pacientes con un CrCl < 25 ml / minuto o una concentración de CrS > 2,5 mg / dl no fueron incluidos en los estudios de eficacia y seguridad y que la dosis recomendada se basa en la farmacocinética y la farmacodinamia [22].

EDOXABAN

Es un inhibidor de la molécula Xa, su eficacia y seguridad se ha demostrado en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 en 21.105 pacientes con fibrilación auricular comparado con Warfarina, tiene un perfil farmacocinético favorable que apoya su uso en poblaciones especiales de pacientes, incluyendo pacientes mayores de 75 años, con Insuficiencia Cardiaca, falla renal, mala adherencia y polifarmacia[23].

Edoxaban debe administrarse a una dosis reducida de 30 mg a los pacientes con un CrCl de 15-50 ml/min. En pacientes con CrCl <15 ml / min, no se recomienda[24].

VIGILANCIA DE LA FUNCION HEPATICA

Los AVK se metabolizan en el hígado vía citocromo CYP2C9, los polimorfismos enzimáticos pueden hacer al paciente más sensible al efecto anticoagulante de la Warfarina, al prolongar su vida media y efecto funcional[25]. La actividad farmacológica de los ACOD puede verse afectada en presencia de Insuficiencia Hepática, no solamente por el metabolismo hepático que estas moléculas tienen, sino que también la insuficiencia hepática compromete al sistema de coagulación.

Los grandes ensayos sobre las indicaciones principales de los ACOD a menudo excluyen a los pacientes con signos de insuficiencia hepática. En estudios con Dabigatrán y Apixaban, los pacientes con elevación de la bilirrubina >1,5 veces el normal y elevación de las enzimas hepáticas Glutamato-oxalacetato transaminasa (TGO) y glutamato-piruvato transaminasa

(TGP) dos veces sobre el límite superior de la normalidad fueron excluidos.

Los pacientes con niveles de enzima hepática TGP, 3 veces por encima del valor normal fueron excluidos de los ensayos clínicos con Rivaroxaban[26].

Por consiguiente, existen restricciones específicas sobre el uso de Dabigatrán, Apixaban y Rivaroxaban en pacientes que tengan alteración de la función hepática basada tanto en la puntuación de Child-Pugh, el cual es la clasificación más utilizada para describir la disfunción hepática crónica como en el grado de elevación de las enzimas hepáticas [27].

Finalmente el uso de los ACOD y sus restricciones en cuanto a la función renal y hepática se aplican de manera similar en su indicación en la TVP y la prevención del ictus, recomendando la evaluación integral del paciente así como el uso de tablas de riesgo de sangrado.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Oral Anticoagulant Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2) (Suppl): e44S–e88S.

2.- Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al, RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2008;100:26-31

3.- Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASC and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. Circulation. 2012;126:860-5.

4.- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.Kidney Int (Suppl) 2013;3(1):1-08.

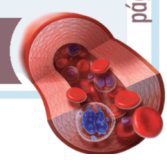
5.- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32: 1769-818

6.- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.

7.- Estimación de la tasa de filtración glomerular para el ajuste posológico de los fármacos. Reina la confusion. Nefrologia 2012;32(1):115-7.

8.- Fernando Uresandi, Manuel Monreal, Ferrán García-Bragado.Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Arch. Bronconeumol 2013;49:534-47 - Vol. 49 Núm.12 DOI: 10.1016/j.arbres.2013.07.008.

9.- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2 Suppl):7S-47S



10.- J Trujillo-Santos,S. Schellong,C. Falga,V. Zorrilla,P. Gallego,M. Barrón, RIETE Investigators Low-molecular-weight or unfractionated heparin in venous thromboembolism: The Influence of renal function Am J Med, 126 (2013), pp. 425-434.
11.- Clase CM, Holden RM, Sood MM, Rigatto C, Moist LM, et al. Should patients with advanced chronic kidney disease and atrial fibrillation receive chronic anticoagulation. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27:3719-24
12.- Juan Jesús Carrero, Marie Evans, Karolina Szummer, et al. Warfarin, Kidney Dysfunction, and Outcomes Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Atrial Fibrillation. JAMA. 2014; 311(9): 919-928. doi:10.1001/jama.2014.1334
13.- Stangier J, Karin R, Hildegard S, Dago M. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. Clin Pharmacokinet 2010;49:259–68.
14.- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151
15.- Karmele Arribalzaga Juaristi y cols. Guía de uso de dabigatrán etexilato en la prevención del ictus y embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y otros factores de riesgo. Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH) Septiembre 2012.
16.- Kahdzhynov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, et al. Effective elimination of dabigatran by hemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. Thromb Haemost 2013; 109: 596-605
17.- Don N. Chang, MD,1 William E. Dager, PharmD, BCPS,2 and Andrew I. Chin. Removal of Dabigatran by Hemodialysis Am J Kidney Dis. 2013;61(3): 487-489
18.- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Europace 2013; 15:625-51
19.- Xarelto ® (package insert): Xarelto ® (rivaroxaban) tablets for oral use. Full prescribing information. Titusville, Janssen Pharmaceuticals, 2015.
20.- XareltoTM (rivaroxaban) EU summary of product characteristics. Last updated January 2012. Marketing authorization holder: Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Germany
21.- Eliquis ® (package insert): Eliquis ® (apixaban) tablets for oral use. Full prescribing information. Princeton, Bristol-Myers Squibb, 2015.
22.- Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. Pharmacotherapy. 2017 Jan 24. doi: 10.1002/phar.1905.
23.- Aspromonte N, Colivicchi F. Clinical relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of edoxaban when treating patients with atrial fibrillation and heart failure. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017 Jan;13(1):113-122. Epub 2016 Nov 18
24.- Savaysa TM (package insert): Savaysa TM (edoxaban) tablets for oral use. Full prescribing information. Parsippany, Daiichi Sankyo, 2015
25.- Pérez Requejo, José Luis, Martínez G, Emilia, Castillo G, Eglée. Ettedgui de Pérez,Gisela. Nuevos paradigmas en anticoagulación oral (ACOD) - Capítulo I. Sociedad Venezolana de Cardiologia. Publicado en e-Books: 22.04.2016
26.- Graff Jochen, Harder Sebastian. Anticoagulant Therapy with the Oral Direct Factor Xa Inhibitors Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban and the Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Patients with Hepatic Impairment. Clinical Pharmacokinetics April 2013, Volume 52, Issue 4: 243-254. 27.- Cowell RPW. Postgrad Med J 2014;90:529–539. doi:10.1136

4.- Recomendaciones

4.8 Embarazo

Dra. Cristina López de Ayala Médico internista

Las mujeres durante el embarazo y el puerperio y las que reciben tratamiento hormonal tienen un riesgo incrementado para padecer una enfermedad tromboembólica. El puerperio es el período de mayor riesgo, ya que éste se quintuplica en relación con el período de gestación y el riesgo de desarrollar TEP es quince veces mayor.

El embarazo es una etapa en donde se producen múltiples cambios:

1.- Cambios Fisiológicos
2.- Aumento de factores procoagulantes
3.- Disminución de la actividad fibrinolítica y anticoagulante
4.- Alteraciones en el tono y velocidad del flujo venoso. [1]

Adicionalmente, hay compresión mecánica sobre la vena cava inferior a medida que avanza el embarazo y anatómicamente se puede producir una compresión transitoria de la vena iliaca izquierda por la arteria iliaca derecha [2]. Durante el trabajo de parto hay lesión endotelial y vasoconstricción [3]. Todo ello conlleva a que los eventos tromboembólicos sean 4,5 veces más frecuentes durante un embarazo normal, con una prevalencia de casi 20 veces en el puerperio, considerándose tanto el embarazo como el puerperio, factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa. [4]

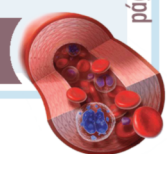
Se deben identificar otros factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) presentes en el embarazo como lo son:

No.	Factores de Riesgo
1	Edad > 35 años
2	Multiparidad
3	Obesidad pregestacional con IMC > 30 Kg.m-2
4	Sedentarismo, tabaquismo
5	Historia personal y familiar de trombosis
6	Uso de técnicas de reproducción asistida

Además, clasificar a la paciente con la presencia o ausencia de eventos tromboembólicos previos al embarazo, para así determinar la indicación de profilaxis farmacológica. [5,6,7]

Factores de riesgo mayores ETEV: [5,6,7]

Con la presencia de un factor se debe considerar de forma inmediata el inicio de la tromboprofilaxis durante el embarazo y el puerperio:



No.	Factor de Riesgo Mayor
1	Enfermedades oncológicas
2	Cualquier procedimiento quirúrgico en el embarazo, dando mayor relevancia a la cirugía laparoscópica.
3	Diagnóstico de trombofilias hereditarias o adquiridas
4	Enfermedad cardíaca y pulmonar
5	Síndrome nefrótico
6	Sepsis y otras enfermedades inflamatorias sistémicas

Factores de riesgo menores de ETEV: [5,6,7]

Con la presencia de tres factores: considerar tromboprofilaxis durante el embarazo o puerperio

No.	Factores de Riesgo
1	Síndrome de preeclampsia - eclampsia
2	Tabaquismo
3	Técnicas de reproducción asistida
4	Hiperémesis gravídica
5	Edad > 35 años
6	Paridad > 2 gestas
7	Embarazo múltiple
8	IMC > 30 Kg .m-2
9	Inmovilización mayor de 3 días
10	Deshidratación moderada

Pacientes sin eventos tromboembólicos previos: [5,6,7]

1.- Con diagnóstico de trombofilias de alto riesgo (Síndrome antifosfolípidos, Mutación homocigota de Factor V Leiden); con historia familiar de trombosis o presencia de algún otro factor de riesgo: iniciar tromboprofilaxis con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) durante todo el embarazo y 6 semanas de puerperio.

2. Con diagnóstico de trombofilias de alto riesgo, pero sin historia familiar de trombosis o sin ningún factor de riesgo: se debe realizar vigilancia durante el embarazo e iniciar la HBPM durante el puerperio.
3. Con diagnóstico de trombofilias de bajo riesgo (heterocigotos, gen de la protrombina, trombofilias adquiridas) y sin factores de riesgo: se sugiere vigilar durante el embarazo.
4. Con diagnóstico de trombofilias de bajo riesgo y con factores de riesgo adicionales o historia familiar de trombosis: se debe iniciar HBPM durante el embarazo y 6 semanas del puerperio.

Pacientes con eventos tromboembólicos previos al embarazo actual: [5,6,7]

1.- Evento previo con factor de riesgo transitorio no presente en el embarazo actual, no requiere tromboprofilaxis, solo vigilancia.

2.- Evento previo asociado a un factor de riesgo que está presente du-

rante el embarazo: se indica tromboprofilaxis durante el embarazo y el puerperio por 6 semanas.

3.- Evento previo desconocido, sin causa clara, con antecedentes familiares de trombosis se indica tromboprofilaxis y se mantiene durante el puerperio por 6 semanas.

4.- Evento previo, en toda paciente con trombofilia, debe recibir tromboprofilaxis y considerar iniciar tratamiento según el caso.

5.- En paciente con trabajo de parto prolongado con complicaciones que hayan requerido hospitalización prolongada o cesárea complicada, transfusión de hemoderivados, indicar tromboprofilaxis en el puerperio por 6 semanas.

Contraindicaciones de inicio de Tromboprofilaxis

Durante el embarazo se considera el diagnóstico de placenta previa como una contraindicación absoluta de tromboprofilaxis, con heparina de bajo peso molecular, por el alto riesgo de sangrado.

Recomendaciones:

1.- Identificar historia personal y familiar de trombosis.

2.- Determinar factores de riesgo mayores y menores para desarrollar un evento tromboembólico venoso.

3.- Identificar presencia o ausencia de eventos previos a la gestación actual.

4.- Tomar decisión de iniciar tromboprofilaxis durante el embarazo y puerperio según cada caso.

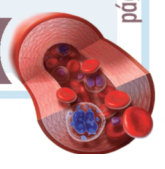
5.- Adicional al uso de Enoxaparina se recomienda el uso de medias de compresión elástica graduada [8], y el uso de compresión mecánica intermitente cuando sea necesaria. [5].

6.- Sólo en caso de contraindicación de HPBPM puede justificarse el uso de Fondaparinux [9] como alternativa, a dosis de 2,5 mg VSC OD.

Dosis de Enoxaparina recomendadas para tromboprofilaxis [7]

Peso	Enoxaparina
< 50Kg	20 mg/día
50-90Kg	40 mg/día
91-130Kg	60 mg/día
131-170 Kg	80 mg/ día
>170 Kg	0,6 mg / Kg / día

Dosis intermedia de tromboprofilaxis: 40 mg cada 12 horas. Puede utilizarse en embarazadas por encima de los 90 Kg de peso o en casos con alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.



BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall A, L, Diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism in pregnancy , Postgrad Med. 2014 Nov; 126 (7): 25-34.
2. Nazzal M, Incidence and clinical significance of iliac vein compression , Vascular 2014 Nov, Vol (23): 337-43.
3. ACP, Medical Care of The Pregnant Patient, Acute Thromboemboembolic disease, Second Edition Women´s Health, Philadelphia, USA
4. Ferrer F Trombosis venosa en el embarazo Rev Med Clin Condes 2014 1004-18
5. Bates S, American College Of Chest Physicians, VTE thrombophilia antithrombotic therapy and pregnancy, Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP guidelines CHEST supplement 2012.
6. Royal College Obstetricians and gynecologist. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and puerperium. Guideline 37, Green top, London 2015.
7. Enfermedad tromboembólica venosa. Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO 2012)
8. Jamieson R, The effect of graduate compression stockings on blood velocity in the deep venous system of the lower limb in the postnatal period. B Jour Obst ginec 2007 114: 1292-94.
9. Carl E, Dempfle M, Minor Transplacental passage of fondaparinux in vivo, N Engl J Med 2004; 350: 1914-15 April 29, 2004

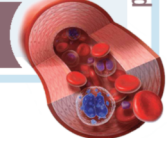
5.- Recomendaciones de prevención Secundaria

Dr. Ramez Constantino Ch, Dr. Ernesto Rondón Médico Internista

El riesgo de tromboembolia venosa recurrente se aproxima al 40% a los 10 años de seguimiento. Este riesgo es mayor en caso de factores de riesgo permanentes, los cuales deben de recibir anticoagulación indefinida con fármacos orales (acenocumarol o warfarina) mayoritariamente o con HBPM a dosis reducidas en el caso de los pacientes con cáncer.

Los pacientes que son anticoagulados por período breve (6 a 12 semanas) por TVP de pantorrilla no complicada tienen un 20% de riesgo de propagación del trombo hacia una TVP proximal. El riesgo de recurrencia es de 8 a 30%, y el de desarrollar síndrome postrombótico 1.8 al 20%. La anticoagulación oral a largo plazo supone un riesgo del 2% anual de hemorragia mayor. Este tipo de anticoagulación para prevenir la recurrencia debe considerarse en pacientes con antecedentes de TVP recurrente, genotipo protrombótico, factores de riesgo permanente, cáncer y TVP idiopática de pantorrilla

Pese al mantenimiento del riesgo de tromboembolia venosa (TEV) recurrente, la anticoagulación se retira con frecuencia tras 6-12 meses debido a la preocupación por el riesgo de hemorragia. Con frecuencia, los pacientes dejan de recibir tratamiento, o pasan a recibir ácido acetilsalicílico (AAS). Aunque el tratamiento con un antagonista de la vitamina K a dosis ajustada según el índice internacional normalizado es muy eficaz para la prevención secundaria a largo plazo de la TEV recurrente, las limitaciones asociadas a este tratamiento (esto es, la necesidad de una supervisión continua del índice internacional normalizado y de ajustes de la dosis, la cuestión del cumplimiento terapéutico del paciente y el riesgo de hemorragia grave) pueden resultar onerosas tanto para pacientes como para médicos. Aunque el tratamiento con AAS está libre de las limitaciones tradicionalmente asociadas a los antagonistas de la vitamina K, los estudios realizados hasta la fecha han mostrado una menor eficacia en comparación con la anticoagulación para la prevención de la TEV recurrente. Los estudios ASPIRE (ensayo clínico sobre prevención de recurrencias de ETEV idiopática), con aspirina a dosis de 100 mg tras haber finalizado el tratamiento anticoagulante convencional, resultados consistentes de prevención de eventos vasculares, con una reducción total del 5,2% de eventos por año en el grupo aspirina vs 8% en el grupo placebo, con p = 0,01 y HR 0,66 (0,48-0,42), no existieron diferencias en cuanto a tasas de hemorragia entre ambos grupos) y WARFASA (el



estudio muestra que en pacientes con ETEV idiopática el tratamiento con 100 mg de aspirina tras 6 a 18 meses de tratamiento con anticoagulación oral reduce el riesgo de recurrencia en un 40%, sin aparente aumento de riesgo de sangrado), siguieron a pacientes que habían recibido un tratamiento anticoagulante inicial (durante 6 semanas-24 meses y 6-18 meses, respectivamente) tras un primer episodio de TEV no provocada. Los resultados mostraron reducciones no significativas y significativas, respectivamente, de la TEV recurrente en comparación con el placebo, sin aumentar el riesgo de hemorragia grave.

El tratamiento de la ETEV tiene 2 etapas bien diferenciadas: una inicial de tratamiento de la fase aguda, cuyo objetivo principal es la prevención de la extensión del trombo y la aparición de la embolia, y una segunda fase de profilaxis o prevención secundaria, cuya misión principal es evitar la aparición de episodios recurrentes de TEV. Pese al tratamiento, la tasa de mortalidad por EP sigue siendo muy alta, ya que a los 3 meses es del 20-30%, y el 75% de estas muertes se producen durante el ingreso hospitalario inicial. Además, la incidencia de recidiva a largo plazo es también muy elevada, del 15-20% a los 2 años, del 20-25% a los 5 años y del 30-35% tras 10 años de seguimiento, lo que obliga a considerar la TEV como un proceso crónico en una buena parte de los casos. En la actualidad la fase inicial del tratamiento se realiza administrando un preparado de heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante 5-10 días. Este tratamiento inicial se continúa con la administración de tratamiento anticoagulante a largo plazo para evitar el riesgo de recidiva, ya que estudios antiguos pusieron de manifiesto que la administración de una profilaxis secundaria demasiado corta o de escasa intensidad provocaba una incidencia elevada de episodios recidivantes de TEV, así como para disminuir la mortalidad. Habitualmente el tratamiento a largo plazo se mantiene durante un período de 3 meses. Hasta ahora este tratamiento a largo plazo se ha venido realizando con anticoagulantes orales (TAO), cuya administración se inicia prácticamente de manera simultánea con el tratamiento inicial de la fase aguda con heparina no fraccionada (HNF) o HBPM. El uso de TAO en la prevención secundaria de la TEV no impide el riesgo de recurrencia, que aparece cuando la anticoagulación es insuficiente o en pacientes con riesgo muy elevado, por presentar cáncer, trombofilia congénita o adquirida, TEV de origen idiopático o factores permanentes de riesgo de TEV. Al mismo tiempo, la TAO tiene un riesgo considerable de provocar complicaciones hemorrágicas, en algunos casos fatales, que suelen estar en relación con la edad, anticoagulación supraterapéuticas, factores genéticos (polimorfismos del citocromo CYP450 y de los factores VII y IX) y cáncer. Todo ello ha llevado a la búsqueda de alternativas a la TAO clásica. En este sentido,

vamos a revisar 4 posibles opciones en la prevención secundaria de ETEV:

1.- Duración de la prevención secundaria con tratamiento anticoagulante;
2.- Disminuir la dosis de la TAO
3.- Realizar la prevención secundaria con HBPM
4.- Nuevos fármacos antitrombóticos en la prevención secundaria

1.- Duración de la prevención secundaria de la recurrencia de la tromboembolia venosa:

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. Hay una serie de estudios publicados en las décadas de los años setenta y ochenta, en series cortas de pacientes, en los que sólo se valoraba la recurrencia de TEV comparando períodos cortos de anticoagulación (3-12 semanas) con fases más largas de tratamiento anticoagulante (6-24 semanas), con resultados dispares. Ha sido en los últimos años cuando se ha realizado una serie de estudios prospectivos dirigidos específicamente a evaluar la eficacia del tratamiento anticoagulante en relación con su duración. Todos estos resultados apoyan la idea de que algunos pacientes, especialmente los que presentan trombosis idiopática, se beneficiarían de una prolongación del tratamiento anticoagulante superior a 3 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. En la decisión final, además del balance entre recurrencia y complicaciones hemorrágicas mayores, debe tenerse 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. 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. Quizá en el momento actual se podría seguir una pauta como la mostrada en la TABLA 1. En los pacientes con un primer episodio de TEV y factores de riesgo transitorios bastaría prescribir tratamiento durante 3 meses, o hasta que desapareciese el factor de riesgo concreto. Los pacientes con factores de riesgo conti-

nuo, principalmente cáncer metastásico, recibirían tratamiento indefinido. Los pacientes con un primer episodio de TEV idiopática 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 antifosfolipídicos. Por último, cuando los pacientes con TEV idiopática o diagnosticados de trombofilia tienen recurrencia de la TEV, el tratamiento debe mantenerse de manera indefinida. 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.

2.- Disminuir la dosis de la Terapia Anticoagulante Oral (TAO):

Pese a lo dicho en el apartado anterior respecto a que la prolongación del tratamiento durante más de 6-12 meses no disminuye el riesgo residual de recurrencia de la TEV y aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas, es evidente que en muchos pacientes sería deseable alargar el tratamiento durante períodos superiores a 6-12 meses, por existir un alto riesgo de recurrencia. Esto es lo que ocurre, como se observa en la tabla 1, en los casos de TEV recurrente, cáncer activo y algunos tipos de trombofilia. 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 6 meses de administrar dosis completas. Sólo hay un ensayo clínico antiguo en el que se compararon 2 intensidades de anticoagulación. Para ello se aleatorizó a 96 pacientes, y se encontró que la administración de dosis bajas era tan eficaz como las dosis más altas (un 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 ele-

TABLA 1. Duración del tratamiento anticoagulante en pacientes diagnosticados de tromboembolia venosa (TEV)

Situación	Duración del tratamiento
Primer episodio de TEV	
Factores de riesgo transitorios	3 meses (o hasta desaparición factor de riesgo)
Factores de riesgo continuos	Permanente
Trombofilia	6-12 meses (¿permanente en déficit de antitrombina III, proteínas C y S, homocigotos para el factor V Leiden y anticuerpos antifosfolipídico?)
Trombosis idiopática	6-12 meses
2 episodios de TEV	Permanente

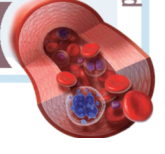
vadas (p = 0,015). Más recientemente, un pequeño estudio piloto aleatorizó a 101 pacientes a los que se administró TAO para mantener una razón normalizada internacional (INR) de 1,4-2,0 o de 2,0-3,0. La incidencia de recurrencia fue del 4% en el grupo que recibió tratamiento de baja intensidad, frente al 0% en el de intensidad alta, mientras que hubo un 2% de hemorragias mayores en este último grupo y un 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. Resultados parecidos 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 4 pacientes presentaron hemorragias menores. Muy recientemente, 2 nuevos estudios mucho más amplios han venido a arrojar alguna luz en este campo. El primero es el ensayo PREVENT, en el que se incluyó a 508 pacientes con TEV idiopática que habían sido tratados con anticoagulantes orales a dosis convencional durante una mediana de 6,5 meses. Se les aleatorizó 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 aleatorización 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; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,19-0,67; p < 0,001). La tasa de complicaciones hemorrágicas mayores fue, respectivamente, 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 muy eficaz en la prevención de la recurrencia de la TEV, sin un aumento clínicamente importante del riesgo hemorrágico. Sin embargo, en otro ensayo amplio y aleatorizado, Kearon et al incluyeron a 738 pacientes que habían recibido tratamiento con warfarina durante un mínimo de 3 meses. En ese momento se les aleatorizó para continuar tratamiento con warfarina a dosis suficientes para mantener una INR entre 2,0 y 3,0 (intensidad convencional) o una INR entre 1,5 y 1,9 (intensidad baja). 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 de 2,8; IC del 95%, 1,1-7,0; 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; la mortalidad fue de 1,9 y 0,9/100 pacientes-año (hazard ratio de 2,1; IC del 95%, 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 de la TEV, sin que las dosis bajas de warfarina reduzcan el riesgo de hemorragias clínicamente importantes. A la vista de estos resultados contradictorios es imposible poder aconsejar una pauta de tratamiento concreta, por lo que 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 para la prevención secundaria de la TEV.

3.- Realizar la prevención secundaria con HBPM

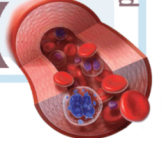
Una alternativa al empleo de anticoagulantes orales en el tratamiento a largo plazo o profilaxis secundaria de la TEV sería la utilización de heparina. El empleo de HNF por vía subcutánea a dosis ajustadas ha demostrado ser tan eficaz y segura como el uso de TAO en la profilaxis secundaria de la TEV. En cuanto al uso de HBPM a dosis fijas, existen varios estudios controlados que han evaluado su eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo en pacientes con TEV. En uno de ellos [23] se comparó el empleo de una dosis diaria de HBPM por vía subcutánea (4.000 U anti-Xa de enoxaparina) con warfarina. La incidencia de episodios recidivantes de trombosis durante los 3 meses de tratamiento fue similar en ambos grupos (6/93 con HBPM frente a 4/94 con warfarina), al igual que la de complicaciones hemorrágicas mayores, mientras que la incidencia total de hemorragias fue significativamente menor (p = 0,04) en el grupo tratado con HBPM que en el que recibió warfarina (4/93 frente a 12/94). En el segundo estudio, Monreal et al [24] compararon la administración de una dosis fija de HNF (10.000 U cada 12 h) y HBPM (5.000 U de dalteparina cada 12 h) en pacientes con TEV que presentaban contraindicación para recibir anticoagulantes orales. Durante el período de 3 meses de seguimiento la incidencia de episodios de recurrencia de TEV (el 5 frente al 12%) y de complicaciones hemorrágicas (el 10 frente al 15%) fue similar en los pacientes tratados con HBPM o con HNF. Sin em-

bargo, se demostró mayor número de fracturas vertebrales en el grupo de pacientes tratados con HNF que en el que recibió HBPM (el 15 frente al 2,5%), diferencia que alcanzó significación estadística en los pacientes mayores de 60 años (5/12 frente a 0/11; p = 0,02). En el tercero de los estudios, Das et al [25] se compararon la administración durante 3 meses de warfarina con la de HBPM (5.000 U de dalteparina cada 24 h). La incidencia de episodios de TEV recidivante fue de nuevo similar en ambos grupos (3/50 con dalteparina frente a 1/55 con warfarina), pero la de complicaciones hemorrágicas fue menor con HBPM que con warfarina (0% frente a 10%). Lopaciuk et al [26] compararon la administración de acenocumarol con la de HBPM (85 U/kg de nadroparina cada 24 h) durante 3 meses como profilaxis secundaria en pacientes con TVP. Durante el período de tratamiento, la tasa de recidiva fue del 2% con HBPM y el 7,4% con acenocumarol; las complicaciones hemorrágicas aparecieron en el 4,1 y el 7,4%, respectivamente, sin que las diferencias fueran significativas para ninguna de las 2 variables. Gonzales-Fajardo et al [27] compararon la administración de warfarina con la de HBPM (enoxaparina a dosis de 4.000 U/día) durante 3 meses en un estudio aleatorizado en el que se incluyó a 165 pacientes. La incidencia de recurrencia fue del 23,7% con warfarina y del 9,2% con HBPM, con diferencias significativas (odds ratio [OR] = 0,33; IC del 95%, 0,14-0,81). Hubo un 2,5% de hemorragias mayores con warfarina frente al 1,2% con HBPM. Veiga et al [28] compararon la administración de acenocumarol con la de HBPM (4.000 U de enoxaparina cada 24 h) en pacientes mayores. Durante los 3 meses de tratamiento, la incidencia de episodios de TVP recidivante fue del 4% con HBPM y del 2% con acenocumarol, mientras que la tasa de complicaciones hemorrágicas fue del 2% con HBPM y del 14% con acenocumarol, sin que las diferencias fueran significativas. López-Beret et al [29] compararon la administración de acenocumarol con una HBPM (1.025 U/10 kg de nadroparina cada 12 h) y durante los 12 meses de seguimiento observan una incidencia de recidiva de TVP del 2,5% con HBPM, frente al 9% con acenocumarol, sin que estas diferencias fuesen significativas. La incidencia de hemorragias graves fue del 5% en el grupo tratado con acenocumarol y no hubo ningún episodio entre los que recibieron HBPM, pero la diferencia tampoco alcanzó significación estadística. Por último, Hull et al [30] y Kakkar et al [31] que han comparado la administración de warfarina con la de HBPM (tinzaparina y bemiparina, respectivamente), han encontrado una eficacia similar en cuanto a la tasa de recidivas de TEV durante el período de tratamiento, así como una incidencia también parecida de hemorragias graves. En el estudio de Hull et al se observó mejor calidad de vida y una reducción significativa de los signos y síntomas de síndrome



posflebítico en los pacientes tratados con HBPM. Incluso un pequeño estudio reciente [32] ha demostrado que el uso de HBPM es tan eficaz y seguro como el de los anticoagulantes orales, durante un período de 3 meses, en pacientes con EP sintomática. De 60 pacientes aleatorizados, 20 recibieron warfarina; 20, enoxaparina a dosis de 1 mg/kg/día, y los otros 20, enoxaparina a dosis de 1,5 mg/kg/día. La incidencia de recurrencia fue del 7,5% con HBPM frente al 0% con warfarina (p = 0,54), pero 2 de los 3 pacientes que presentaron recurrencia en el grupo de HBPM no estaban recibiendo tratamiento en el momento del episodio, por lo que se les puede considerar fuera de protocolo. La incidencia de hemorragias mayores fue del 2,5% con HBPM y del 10% con warfarina, sin diferencias significativas. Todos estos estudios confirman la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con HBPM en la profilaxis secundaria de pacientes con TVP. Sin embargo, el número de enfermos incluidos en estos ensayos es quizá demasiado pequeño para poder sacar conclusiones definitivas. Un primer metaanálisis publicado [34] que incluía 6 de los estudios publicados encontró un descenso significativo de las hemorragias menores y una tendencia a disminuir la recurrencia de la TEV en los pacientes tratados con HBPM, pero los autores describen una tasa mayor de recurrencia en el grupo de HBPM cuando el período de seguimiento se extendía a un año, por lo que proponen que la duración de la prevención secundaria con HBPM debe alargarse a 6 meses. Los autores apuntan que el uso de HBPM puede ser costo-efectivo, sobre todo en los pacientes con alto riesgo de recurrencia o hemorragias mayores. Recientemente se ha publicado un segundo metaanálisis [33] que incluye 7 estudios y un total de 1.379 pacientes. En él se halló una incidencia de recurrencia del 6,5% con anticoagulantes orales, frente al 4,5% con HBPM (OR = 0,66; IC del 95%, 0,41-1,07), mientras que la incidencia de hemorragias mayores fue del 2% con anticoagulantes orales y del 0,9% con HBPM (OR = 0,45; IC del 95%, 0,18-1,11), en ambos casos sin diferencias significativas. Estos resultados confirman que la administración durante 3 meses de HBPM es tan eficaz y segura como el tratamiento con anticoagulantes orales, por lo que puede considerarse una alternativa valorable en los pacientes en los que los anticoagulantes orales están contraindicados o su uso es problemático. Un problema de estos ensayos es que ninguno de ellos es doble ciego, aunque sí aleatorizados, lo que resta valor a los resultados. Otro problema es que la dosis de HBPM administrada es muy diversa (desde dosis profilácticas hasta dosis terapéuticas plenas), por lo que parece necesario determinar cuál es la dosis más adecuada, que quizá sea una dosis intermedia, como la utilizada en algunos de los ensayos. Por último, parece que sería conveniente prolongar el tratamiento con HBPM durante 6

meses para evitar el riesgo de rebote tras la interrupción a los 3 meses que parece ponerse de manifiesto en varios de estos estudios en los que se ha prolongado el seguimiento durante un año. Con todos estos datos parece evidente la necesidad de realizar estudios amplios en los que se evalúe cuál es la dosis de HBPM a utilizar y la duración del tratamiento más adecuada. No debe administrarse TAO en pacientes embarazadas por el riesgo de abortos y embriopatías en el primer trimestre del embarazo, así como anomalías del sistema nervioso central y aumento de hemorragias fetales en el tercer trimestre. Ante esto, y dado que ni la HNF ni las HBPM cruzan la placenta y ambas se han utilizado con éxito en mujeres embarazadas, los episodios de TEV en pacientes en esta situación deben tratarse con dicho fármaco. En una revisión sistemática reciente que incluía a 2.777 pacientes embarazadas tratadas con HBPM por diversos motivos, la tasa de recurrencia en pacientes en que se continuó con HBPM como profilaxis secundaria tras un episodio de TEV o con historia previa de TEV fue sólo del 0,84% [35]. Un apartado especial merece el empleo de HBPM en la prevención secundaria de la TEV en pacientes con cáncer, en los que es bien conocido que el riesgo de recurrencia y complicaciones hemorrágicas es muy elevado, por la mayor frecuencia de interacción con otros fármacos, desnutrición, vómitos, insuficiencia hepática, frecuencia de procedimientos invasivos o incidencia elevada de trombocitopenia, entre otras causas. Esto obliga a una monitorización mucho más frecuente del tratamiento con anticoagulantes orales, con los problemas que ello comporta. Ante esto se ha señalado que, en estos pacientes, el empleo de HBPM podría ser más eficaz y seguro en la prevención secundaria de la TEV y algunos estudios recientes parecen apoyar esta hipótesis. El primer trabajo publicado fue el ensayo CANTHANOX, un estudio multicéntrico y aleatorizado que comparó, tras un tratamiento inicial en todos los pacientes con HBPM durante un mínimo de 4 días, el uso de HBPM a dosis fijas (1,5 mg/kg/día de enoxaparina) con la TAO, durante 3 meses, en 146 pacientes, de los que 138 fueron evaluables, con cáncer y un episodio agudo de TEV [36]. Durante los 3 meses de tratamiento, 15 pacientes (21,1%) tratados con warfarina presentaron episodios de recurrencia de la TEV o hemorragias mayores, frente a 7 (10,5%) en el grupo tratado con HBPM (riesgo relativo de 2,05; IC del 95%, 0,88- 4,65; p = 0,09). La mayoría de los episodios fueron hemorragias mayores (12 y 5 pacientes, respectivamente) y en 6 casos del grupo tratado con warfarina, frente a ninguno del grupo de HBPM, la hemorragia fue la causa de la muerte (p = 0,03). La mortalidad durante los 3 meses de tratamiento fue de 17 casos (22,7%) con warfarina y de 8 (11,3%) con HBPM (IC del 95%, 5-21%; p = 0,07). Tras 6 meses de seguimiento la mortalidad fue del 38,7%



con warfarina y del 31% con HBPM, sin diferencias significativas. 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 tan eficaz y segura como el uso de TAO. Posteriormente se publicó el ensayo CLOT [37], en el que se incluyó a 676 pacientes con cáncer y TEV sintomática que, tras un tratamiento inicial con HBPM (de 200 U/kg/día dalteparina durante 5-7 días), fueron aleatorizados a recibir TAO durante 6 meses (INR entre 2,0 y 3,0) o 200 U/kg/día de dalteparina durante un mes, seguido de 150 U/kg/día durante los 5 meses siguientes. Durante los 6 meses de tratamiento, 27 pacientes (8%) del grupo de HBPM y 53 (15,8%) del grupo de TAO presentaron recurrencia sintomática de la TEV, confirmada por métodos objetivos (hazard ratio de 0,48; IC del 95%, 0,30-0,77; p = 0,002). La incidencia de hemorragias mayores fue del 6% con HBPM y del 4% con TAO (p = 0,27), mientras que la incidencia de cualquier tipo de hemorragias fue del 14 y el 19% (p = 0,09) y la mortalidad a los 6 meses del 39 y el 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 los anticoagulantes orales, sin aumentar el riesgo de hemorragias. Hay otros 2 estudios que no han sido publicados y cuyos resultados se han presentado en forma de resumen. En ellos se evalúa la eficacia de las HBPM en la prevención secundaria de la TEV en pacientes con cáncer. El primero es un análisis de un subgrupo de 167 pacientes con cáncer del estudio LITE [38], que comparó el tratamiento durante 3 meses con tinzaparina o HNF seguido de anticoagulantes orales. Aunque la recurrencia con HBPM fue la mitad que con anticoagulantes orales, el bajo número de pacientes incluidos no permitió alcanzar la significación estadística. Sin embargo, el perfil de seguridad era mejor con HBPM que con HNF y anticoagulantes orales. El segundo es el estudio ONCENOX [39], en el que se aleatorizó a 102 pacientes con cáncer activo y TEV sintomática, tratados inicialmente con enoxaparina (1 mg/kg/12 h/5 días), para recibir enoxaparina a dosis de 1 mg/kg/día o 1,5 mg/kg/día o warfarina (INR de 2,0-3,0) durante 3 meses. No había diferencias significativas en la incidencia de recurrencia de la TEV (el 7,1, el 3,2 y el 10,3%, respectivamente) ni en las hemorragias mayores o menores entre los 3 grupos de tratamiento, pero había una tendencia a un aumento de las hemorragias mayores y a una disminución de la recurrencia de la TEV en los pacientes tratados con enoxaparina. Por último, recientemente Monreal et al [40] han publicado los resultados de un estudio prospectivo observacional en 203 pacientes consecutivos con cáncer metastásico y TEV sintomática que fueron tratados con dosis terapéuticas, ajustadas al peso, de dalte-

parina durante 7 días, seguido de una dosis fija de 10.000 U/día de dalteparina durante al menos 3 meses. En caso de trombocitopenia, cirugía o procedimientos invasivos, la dosis de dalteparina se reducía a 5.000 UI/día para volver a la dosis inicial lo antes posible. De los 203 enfermos incluidos, 11 (5,4%) desarrollaron complicaciones hemorrágicas mayores, que fueron fatales en 6 casos; 16 (7,9%), hemorragias menores, y 18 (8,9%), recurrencia de la TEV, durante los 3 meses de duración del estudio. No hubo un aumento de las complicaciones en los pacientes con metástasis cerebrales o hepáticas, ni en aquellos que presentaban trombocitopenia o eran sometidos a cirugía o procedimientos invasivos. Los autores concluyen que esta pauta de tratamiento, en condiciones habituales de práctica clínica, es eficaz y segura en los pacientes con cáncer metastásico y TEV sintomática. A la vista de estos resultados, parece que hay evidencia suficiente para recomendar el uso de HBPM en lugar de TAO en la prevención secundaria de la TEV en pacientes con cáncer. Ante todos estos datos, parece evidente que el uso de HBPM podría ser el tratamiento de elección en sustitución de los anticoagulantes orales en diversas situaciones: cáncer, embarazo, pacientes con hipersensibilidad a los anticoagulantes orales o que presentan cualquier tipo de contraindicación para su uso, sujetos tratados con dosis terapéuticas de anticoagulantes orales que presenten episodios recidivantes de TEV; o pacientes con dificultades para realizar la obligada monitorización de la TAO. Además, parece necesario realizar estudios que permitan conocer cuál es el tratamiento a largo plazo con mejor relación costo-beneficio y mejor calidad de vida para el paciente.

4.- Nuevos fármacos antitrombóticos

El último aspecto que puede significar un cambio de actitud en la prevención secundaria de la recurrencia de la TEV es el empleo de nuevos fármacos, del tipo de los inhibidores directos del factor Xa o de la trombina.

Aunque el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) recurrente se reduce tras los primeros meses de tratamiento, se mantiene un riesgo residual. Pese a este riesgo, los médicos concluyen con frecuencia la anticoagulación después de 6-12 meses porque se considera que el riesgo de hemorragia supera el riesgo de TEV recurrente.

Recientes publicaciones sobre antiagregantes plaquetarios han puesto en entredicho el dogma de que los pacientes deben recibir tratamiento anticoagulante a largo plazo tras un aepisodio de tromboembolia venosa inicial. Los pacientes permanecen con riesgo de tromboembolia venosa (TEV) recurrente, incluyendo embolia pulmonar potencialmente mortal (EP), por un extenso periodo tras el tratamiento inicial; por tanto, las guías clínicas desarrolladas por el American College of Chest Physicians

(ACCP) y la European Society of Cardiology (ESC) recomiendan el tratamiento anticoagulante oral para el tratamiento inicial de la TEV y para la prevención de la recurrencia. Las guías clínicas del ACCP recomiendan un mínimo de 3 meses de tratamiento, o más tiempo si la TEV inicial no fue provocada o persisten factores de riesgo de TEV recurrente, como cáncer activo o embarazo, y el riesgo de hemorragia del paciente permanece bajo o moderado. El objetivo principal de la anticoagulación a largo plazo tras una TEV es evitar episodios recurrentes, evitando así también otras secuelas a largo plazo de la TEV

En la actual práctica clínica, los médicos pueden elegir entre varios agentes orales para la prevención secundaria de la TEV. Además de los antagonistas de la vitamina K (AVK), como la warfarina, el anticoagulante oral directo rivaroxaban, ha sido autorizado en Europa y los EE. UU. para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la EP y la prevención de la TVP recurrente y la EP, basándose en los resultados de los ensayos clínicos EINSTEIN DVT, EINSTEIN EXT y EINSTEIN PE. Dabigatrán mostró también su eficacia para el tratamiento de la TEV aguda en el ensayo RE-COVER, y está el estudio AMPLIFY de apixabán en el tratamiento de la TEV aguda

Los tres anticoagulantes orales directos se han investigado también para la prevención secundaria de la TEV en estudios de extensión a largo plazo. En EINSTEIN EXT, el tratamiento con rivaroxabán llevó a una reducción del 82 % del riesgo de TEV recurrente en comparación con el placebo y el estudio EINSTEIN CHOICE comparando rivaroxabán con Ácido acetilsalicílico igualmente demostró reducción de recurrencia de TEV. De forma similar, en el ensayo clínico RE-SONATE, el tratamiento a largo plazo con dabigatrán redujo el riesgo relativo de TEV recurrente en un 92 % con respecto al placebo, y apixabán redujo el riesgo de TEV sintomática recurrente y de muerte relacionada con la TEV en aproximadamente un 81 % con respecto al placebo en AMPLIFY-EXT. Además, el ensayo RE-MEDY demostró que dabigatrán tuvo una eficacia similar a la de la warfarina para reducir el riesgo relativo de TEV recurrente tras un tratamiento extendido. El tratamiento a largo plazo con cualquiera de estos agentes estuvo asociado a un bajo riesgo de hemorragia y, en particular, el riesgo de hemorragia mayor no aumentó significativamente en los estudios controlados con placebo con los anticoagulantes orales directos. A continuación se describen brevemente los diferentes estudios: el estudio EINSTEIN CHOICE (estudio que compara Rivaroxabán con el ácido acetilsalicílico para la recidiva de tromboembolia venosa), evalúa la dosis establecida de 20 mg de rivaroxabán una vez al día, una dosis reducida de 10 mg de rivaroxabán una vez al día y una dosis de 100 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día para la prevención a largo plazo de la TEV

recurrente. Los resultados pueden permitir adaptar el tratamiento anticoagulante al perfil beneficio-riesgo de cada paciente: pacientes con tromboembolia venosa que han completado 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante, pero en quienes se dudaba si era necesario un tratamiento más prolongado, la terapia extendida con rivaroxabán a dosis de 20 mg o 10 mg fue más eficaz que el ácido acetilsalicílico para evitar la recidiva de tromboembolia venosa sin un aumento en el riesgo de hemorragia, el estudio fue presentado en el congreso del American College of Cardiology (ACC) 2017, y publicado simultáneamente en la versión electrónica[44]. El estudio AMPLIFY EXT (Apixabán para la prevención a largo plazo de la enfermedad tromboembólica venosa) se evaluó el tratamiento con apixabán en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa más allá del tratamiento con anticoagulación convencional. Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, donde se compararon dos regímenes con apixabán (2,5 mg y 5 mg dos veces al día) con placebo, en aquellos pacientes que habían presentado un episodio de tromboembolismo venoso y que habían completado entre 6-12 meses de tratamiento anticoagulante convencional y para quienes se recomendó clínicamente continuar con el tratamiento de anticoagulación. La duración del tratamiento del estudio fue de 12 meses. El objetivo principal de eficacia fue la variable compuesta de tromboembolismo venoso sintomático y recurrente y muerte por cualquier causa. La muerte se clasificó como relacionada con tromboembolismo venoso, con una causa cardiovascular, debida a sangrado o debida a otras causas. Los autores concluyen que el uso de apixabán a largo plazo reduce la incidencia de recurrencias sin aumentar los eventos de sangrado [45]. Los Estudios RE-MEDY (dabigatrán contra la warfarina) y RE-SONATE (en el que dabigatrán se comparó con placebo), las dosis administradas en ambos estudios: el inhibidor directo de la trombina se administró a dosis de 150 mg dos veces al día y de la warfarina según INR. Al comparar el inhibidor oral directo de la trombina vs. el antagonista de la vitamina K oral, fueron similares para la prevención de TEV recurrente, pero los pacientes que tomaron dabigatrán experimentaron significativamente menos complicaciones hemorrágicas importantes [46].

Recientemente, se ha renovado el interés en el potencial del ácido acetilsalicílico (AAS; aspirina) como tratamiento preventivo secundario. En dos estudios similares, WARFASA y ASPIRE, se demostró que el AAS reduce el riesgo de TEV recurrente en comparación con el placebo sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor en pacientes que habían recibido previamente anticoagulantes orales (es decir, un AVK) por un acontecimiento tromboembólico venoso inicial. Merece la pena observar, sin embargo, que las reducciones del riesgo relativo en la recurrencia de TEV observadas

en estos ensayos (42 % y 26 %, respectivamente) fueron considerablemente menores que las observadas con los anticoagulantes orales directos (81-92 %).

CONCLUSIONES

En los diferentes estudios publicados en las diferentes revistas internacionales se sugiere:

- En pacientes con TVP se recomienda la deambulación precoz, en la medida en que sea tolerada (Clase I B).
- Se recomienda comenzar con antagonistas de la vitamina K (dicumarínicos), en el primer día de tratamiento con heparina, y superponer ambas drogas por 3 a 5 días (Clase I B).
- Se recomienda mantener un INR de 2 a 3 (Clase I A).
- En pacientes con dos o más episodios de ETEV documentados se recomienda anticoagulación en forma indefinida (Clase II A).
- Cuando la TVP responde a una causa transitoria reversible, se recomienda anticoagular con antagonistas de la vitamina K por 3 meses (Clase I A).
- Para pacientes con TVP y cáncer se recomienda el empleo de HBPM por 3 a 6 meses y luego anticoagulación por tiempo indefinido o hasta que el cáncer esté resuelto (Clase I C).
- En pacientes con anticuerpos antifosfolipídico o que reúnen dos o más condiciones trombofílicas recomendamos tratamiento por 12 meses (Clase I C). - Se sugiere la posibilidad de tratamiento indefinido (Clase II C).
- Si la TVP es idiopática, debe considerarse la anticoagulación en forma indefinida (Clase II A).
- Cuando se indica anticoagulación por tiempo indefinido, esta indicación debe ser revisada periódicamente, tomando en cuenta en cada caso la relación riesgo-beneficio del tratamiento (Clase I C).
- El uso de TAO en la prevención secundaria de la TEV no impide el riesgo de recurrencia que aparece cuando los niveles de anticoagulación son inadecuados o en pacientes con riesgo muy elevado.
- La duración prolongada de la TAO debe reservarse para pacientes con un riesgo muy elevado de recurrencia.
- Sin embargo, los resultados contradictorios publicados hacen imposible poder aconsejar una pauta de tratamiento concreta, y parece necesario realizar nuevos estudios antes de poder emitir algún tipo de conclusión definitiva. Hay la posibilidad de realizar la prevención secundaria de la TEV con HBPM en lugar de TAO. Los estudios que han comparado ambas pautas de tratamiento permiten concluir que las HBPM son en general tan eficaces y seguras como

la TAO en la prevención secundaria de la TEV, e incluso son más eficaces e igual de seguras en la prevención secundaria en pacientes con cáncer activo. Ante esto, se debe aconsejar el uso de HBPM en la prevención secundaria de la TEV al menos en las siguientes situaciones: pacientes con cáncer, embarazo, hipersensibilidad o contraindicación a TAO, recurrencia de la TEV con TAO en intervalo terapéutico y dificultades de monitorización de la TAO.

- Así pues, ¿cuáles son las implicaciones de estos estudios para la prevención secundaria de la TEV? Como recomiendan las guías clínicas del ACCP y de la ESC, las características individuales del paciente y los factores de riesgo deben tenerse en cuenta a la hora de elegir el agente y la duración del tratamiento. Para un pequeño número de pacientes con un riesgo elevado de hemorragia, prescribir AAS para la prevención secundaria de la TEV puede ser una opción, pero con dos salvedades: primero, AAS no se ha autorizado aún para esta indicación; y segundo, el riesgo de hemorragia con AAS no debe ignorarse. El último punto fue demostrado por los resultados del estudio AVERROES en pacientes con fibrilación auricular, en los que AAS se comparó directamente con apixaban. Además, y como se ha mencionado anteriormente, todos los pacientes en WARFASA y ASPIRE habían sido tratados con un AVK convencional durante varios meses antes de que recibieran AAS, y solo uno de estos estudios mostró una diferencia estadísticamente significativa entre AAS y placebo. Para la mayoría de los pacientes, por tanto, el beneficio significativo de un menor riesgo de TEV recurrente durante el tratamiento extendido, junto a un bajo riesgo de hemorragia, convierte a los anticoagulantes orales directos en una opción atractiva para la prevención secundaria a largo plazo de la TEV

BIBLIOGRAFÍA

Pablo Javier Marchena Yglesias. Medicina Clínica, Volume 139, Supplement 2, October 2012, Pages 24-30

1. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;21:1301-36.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians. Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:381S-453s.
3. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute Pulmonary Embolism. Part I: epidemiology and diagnosis. Circulation 2006;114:e28-e32.
4. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2008;358:1037-52
5. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993;341:507-11.
6. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition Chest 2008;133:454s-5s.
7. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med 2007;146:211-22.
8. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l□Embolie Pulmonaire. N Engl J Med 1997;337:663-9.
9. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med 2003;349:1695-702.
10. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med 2002;347:1143-50.
11. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Evidence Report/Technology Assessment No. 68. AHRQ Publication No. 03-E012. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality, January 2003. Accessed online March 25, 2005, at: http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/dvtsum.htm.
12. 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 [published correction appears in Chest 2005;127:416]. Chest 2004; 126(3 suppl): S401-28.
13. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e44S–e88S.
14. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;367:1979–1987.
15. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med 2012;366:1959–1967
16. Rocha E, Panizo C. Lecumberri R. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Med Clin (Barc). 2000;115:224-35.
17. Rocha E, Panizo C, Lecumberri R, Aranguren A, Cuesta B, Hermida J. Tratamiento de la tromboembolia pulmonar.

Med Clin (Barc). 2002;3 Supl 2:46-53
18. Prins MH, Hutten BA, Koopman MMW, Büller HR. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. Thromb Haemost. 1999;82:892-8.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al, for the Extended Low-intensity Anticoagulation for Thromb-Embolism Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarina therapy for long-term prevention of recurrent thromboembolism. N Engl J Med. 2003;349:631-9
23. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular-weignt heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1994;72:191-7
24. 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
25. Das SK, Cohen AT, Edmondson 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
26. Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Nosczyk W, Bielwiec 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
27. 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
28. 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 log-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. Thromb Haemost. 2000; 84:559-64
29. López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblas M, Martínez RVT, Lozano G, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the longterm treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33:77-90
30. 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 [resumen]. Thromb Haemost. 2001;Suppl:0C1647
31. Kakkar VV, Gebska M, Kadziola Z, Roach C, Saba N, Carrasco P, on behalf of the Bemiparin Investigators. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term, treatment of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 2003;89:674-80
32. 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
33. Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the longterm treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. J Thromb Haemost.

2003;1:1906-13
34. Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low molecular weight heparin versus warfarina for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. Am J Med. 2001;111:130-9
35. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-wight heparin for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-7
36. 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
37. 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-molecularweight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003; 349:146-53
38. 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 warfarina sodium in patients with current cancer [resumen]. J Thromb Haemost. 2003;1:P 373.
39. 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 enoxaparina sodium alone vs. initial enoxaparina sodium followed by warfarina for a 180-day period [resumen]. J Thromb Haemost. 2003;1:0C194
40. 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 cohor study. J Thromb Haemost. 2004;2:1311-5
41. The PERSIST Investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarina for secondary prevention in deep vein thrombosis. A phase II evaluation. J Thromb Haemost. 2004;2:47-53
42. Schulman S, Wählanbder K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H, for the THRIVE III Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. N Engl J Med. 2003;349:1713-21
43. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, Bounameaux H, Francis CW, Eriksson H, et al, for the THRIVE Treatment Study investigators. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarina for the treatment of deep vein thrombosis. JAMA. 2005;293:681-9
44. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2017 Mar 30;376(13):1211-1222. doi: 10.1056/NEJMoa1700518. Epub 2017 Mar 18
45. Agnelli G1, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI, N Engl J Med. 2013 Feb 21;368(8):699-708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541. Epub 2012 Dec 8
46. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. Sam Schulman, M.D., Ph.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B., B.S., Ph.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D., Ph.D., David Baanstra, M.Sc., Anne Mathilde Kvamme, M.Sc.Pharm., Jeffrey Friedman, M.D., Patrick Mismetti, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D., for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators *N Engl J Med 2013; 368:709-718 February 21, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1113697

Diagnóstico de la ETEV

1.- Diagnóstico Simplificado Básico

1.1 Manifestaciones clínicas, Laboratorio de rutina, Radiografía de tórax, Electrocardiograma (ECG)

Dr. Erik Lester Dávila Alcalá Médico Internista

Introduccion

El término enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) engloba varios procesos patológicos entre los que destacan la trombosis venosa (TV), la embolia pulmonar (EP), la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y el síndrome postrombótico. La TV es la presencia de un trombo dentro de una vena, acompañado de embolia pulmonar. La EP supone la generación de un trombo en el interior de una vena y su ulterior embolización en el territorio arterial pulmonar obstruyéndolo total o parcialmente

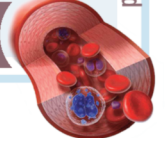
Manifestaciones clínicas

Trombosis venosa profunda (TVP)

Los síntomas típicos de la TVP en las extremidades superiores e inferiores incluyen dolor el cual suele ser el primer síntoma, en general es espontáneo y con sensación de pesadez o tensión en la extremidad; en casos muy severos o proximales puede llegar a provocar impotencia funcional. La localización es variable según la zona afectada [1]. En el caso de los miembros inferiores, suele manifestarse en la región gemelar y sobre los trayectos venosos profundos (hueco poplíteo, canal de Hunter, región inguinal). El signo de Homans (dorsiflexión forzada del pie con la rodilla recta provoca dolor en la pantorrilla y en el hueco poplíteo) sólo aparece en un tercio de casos de TVP, y más del 50% de los pacientes cursan sin este signo [2,3,4].

Entre otras manifestaciones tenemos alteraciones de la sensibilidad en la extremidad y parestesias. Los signos en el examen físico incluyen calor, edema (con fóvea al principio del proceso y duro después), eritema y también puede incluir varices (colaterales). Una manifestación de la TVP, flegmasia cerulea dolens, que afecta a las extremidades, ocurre con mayor frecuencia en el establecimiento de malignidad, trombocitopenia inducida por heparina u otra condición protrombótica en la que el trombo ocluye completamente el flujo venoso, causando aumento de volumen de las extremidades, y eventualmente isquemia y gangrena si no se trata a tiempo [1].

A pesar de la limitada sensibilidad y especificidad de los distintos signos y síntomas, la combinación de ellos permite establecer la probabilidad clínica de ETEV.



Las escalas más utilizados son la de Wells que se aplica tanto para TVP (Imagen N 1) y EP (Imagen N 2) y el de Ginebra para EP (Imagen N 3) ambos están extensamente validados y permiten establecer, de acuerdo con la sospecha clínica, la probabilidad baja o alta [5,6].

Embolia pulmonar (EP)

En la embolia pulmonar los signos y los síntomas no son específicos y la sospecha clínica es fundamental para un diagnóstico precoz. Los signos y síntomas más comunes de EP aguda incluyen disnea, taquipnea y dolor torácico. Otros hallazgos reportados incluyen aprehensión, hemoptisis, tos, síncope y taquicardia. Pueden encontrarse también fiebre, galope, acentuación del sonido del cierre pulmonar, o estertores S 3 y / o S 4, eritema de las piernas o un cordón palpable. [1,6]

La hipotensión arterial y el shock son poco frecuentes, pero tienen mayor jerarquía porque se correlacionan con grandes trombos centrales en las arterias pulmonares. Su persistencia es un predictor de alta mortalidad temprana. El síncope es infrecuente, pero define una EP de mayor riesgo con posible inestabilidad hemodinámica. [6]

La disnea puede ser súbita y ser el único síntoma. Puede ser transitoria y ante la falta de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda o enfermedad del parénquima pulmonar debe aumentar la sospecha de EP [6].

Imagen N°1. Escala de Wells para TVP

ESCALA DE PROBABILIDAD CLINICA DE TVP

ESCALA DE WELLS PARA TVP	Puntos
Cáncer activo (con tratamiento en curso, o en los 6 meses anteriores o tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización con escayola de la extremidad inferior	1
Estancia en la cama de más de 3 días o cirugía mayor en las cuatro semanas anteriores	1
Hipersensibilidad localizada a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Edema de todo el miembro inferior	1
Pantorrilla hinchada en más de 3 cm en comparación con la pierna asintomática (medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema con prurito (mayor en la pierna sintomática)	1
Venas colaterales superficiales (no varices)	1
Diagnóstico alternativo tan probable o más que el de una trombosis profunda	-2

BAJA: 0 INTERMEDIA: 1-2 ALTA: 3

Fuente: Tomado de Enfermedad tromboembolica venosa. Guía clínica de manejo 2015. Sociedad Española de medicina de urgencias y emergencias. [5]

Imagen N°2. Escala de Wells simplificada

ESCALA DE WELLS simplificada	Puntos
Diagnóstico alternativo menos probable que EP	1
Signos y síntomas de TVP	1
ETV previa	1
Frecuencia cardíaca ≥100/min.	1
Inmovilización (≥3 días) o cirugía (4 semanas previas)	1
Cáncer (activo o 6 meses previos)	1
Hemoptisis	1
0-1 EP improbable	≥2 EP probable

Fuente: Tomado de Enfermedad tromboembolica venosa. Guía clínica de manejo 2015. Sociedad Española de medicina de urgencias y emergencias. [5]

Imagen N°3. Escala Revisada de Ginebra simplificada.

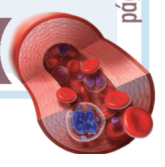
ESCALA REVISADA DE GINEBRA simplificada	Puntos
FACTORES DE RIESGO	
Edad >65 años	1
ETV previa	1
Cirugía con anestesia general/trauma ≤1mes	1
Cáncer activo/curado ≤1año	1
SÍNTOMAS	
Dolor EEII unilateral	1
Hemoptisis	1
SIGNOS CLÍNICOS	
Frecuencia cardíaca 75-94/min.	1
≥95/min.	2
Dolor palpación EEII + edema unilateral	1
BAJA: 0-1 / INTERMEDIA: 2-4 / ALTA: ≥ 5	
0-2 EP improbable	≥3 EP probable

Fuente: Tomado de Enfermedad tromboembolica venosa. Guía clínica de manejo 2015. Sociedad Española de medicina de urgencias y emergencias. [5]

Laboratorios de rutina

La evaluación inicial de laboratorio en pacientes con ETEV debe incluir una hematología completa y bioquímica sérica incluyendo pruebas hepáticas, pruebas de función renal, LDH, estudio de coagulación (tiempo de Protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), fibrinógeno), dímero D, análisis de orina y gasometría arterial. [6, 7, 8]

Las elevaciones en el hematocrito o recuento de plaquetas, especialmente en



pacientes con esplenomegalia, sugerirán un síndrome mieloproloferativo (por ejemplo, policitemia vera, trombocitemia esencial). Estos trastornos predisponen a los pacientes a eventos trombóticos venosos y arteriales, en particular cuando la poliglobulia y la trombocitosis no están controladas por el tratamiento. La presencia de esplenomegalia inexplicable con un hematocrito normal también debe llevar a sospechar un diagnóstico de policitemia vera (policitemia clínicamente inaparente oculta o debida a un volumen de plasma elevado en presencia de una masa de células rojas elevada). [6, 7]

En cuanto a los estudios de la coagulación el tiempo de trombina permite la identificación de la disfibrinogenemia y la contaminación con heparina. El tiempo de protrombina es útil en la identificación de valores bajos de proteína C y proteína S. El tiempo de tromboplastina parcial activada identifica la presencia de anticoagulante lúpico aunque no es específico. [6, 7]

Por su parte los niveles de dímero D están elevados en presencia de trombosis aguda, ya que se trata de un producto de degradación del fibrinógeno. [6, 7, 9]

Se consideran normales los valores inferiores a 500 ng/mL. Los estudios acerca de su poder como marcador analítico de la ETEV concluyen que es una prueba de elevada sensibilidad (98-100%) y baja especificidad (35-39%). Si esto se combina con una baja probabilidad clínica pre-test, el valor predictivo negativo puede llegar a ser del 99,5%, por lo tanto es útil para descartar el diagnóstico de TVP, pero no para establecerlo. [9]

Un resultado negativo de la prueba de dímero D y el dímero D normal alejan la probabilidad de TVP o EP. Un valor elevado tampoco confirma el diagnóstico de EP, ya que existen otras entidades productoras de fibrina que pueden elevar el dímero D, como cáncer, traumatismo, inflamación, sangrado y necrosis. [6,9]

La sensibilidad del dímero D cuando se utiliza ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) o las pruebas de alta sensibilidad es cercana al 95%, por lo que puede emplearse para descartar EP en pacientes con preprueba de moderada a baja probabilidad cuando su resultado es negativo. [6,10]

La prueba del látex y/o la prueba de aglutinación en sangre tienen una sensibilidad moderada, < 95%, y su valor negativo tendría utilidad en pacientes con baja probabilidad clínica de EP. [6]

Con respecto a la gasometría, es frecuente la presencia de hipoxemia, y más aún la existencia de un gradiente alveolo-arterial aumentado, aunque puede ser normal en pacientes jóvenes sin patología de base. Un patrón que debe instalar la sospecha es el de hipoxemia con hipocapnia. [6,7]

Radiografía tórax

Es un estudio de amplia disponibilidad y bajo costo. Es una herramienta impor-

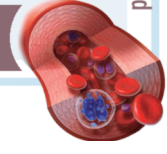
tante en el algoritmo diagnóstico para excluir otras entidades que pueden simular una EP. En el estudio ICOPER, la radiografía fue anormal en el 75% de los pacientes evaluados, con hallazgos muy inespecíficos. Entre los signos más frecuentes debemos destacar: incremento de la silueta cardíaca (27%), derrame pleural (23%), elevación de un hemidiafragma (20%), aumento del diámetro de la arteria pulmonar (19%), atelectasia (18%), oligohemia focal y joroba de Humpton. [6,11]

Electrocardiograma

La taquicardia sinusal es la alteración más frecuente. La existencia de supradesnivel del segmento ST en AVR y V1 como expresión de isquemia grave del ventrículo derecho (VD), la rotación horaria aguda del eje del QRS con aparición de la patente S1 Q3 T3, la existencia de ondas T negativas de V1 a V4 como expresión de dilatación e isquemia del VD y el bloqueo agudo incompleto o completo de rama derecha por distensión de la banda modeladora del VD conllevan peor pronóstico. [6,11]

BIBLIOGRAFÍA

1. Azuka J. Venous Thromboembolism (Deep Venous Thrombosis & Pulmonary Embolism). Cleveland clinic. 2012. Consultado el 1/04/2017. Disponible en: http://www.develanddinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/venous-thromboembolism/
2. Somarouthu B, Abbara S, Kalva SP. Diagnosing deep vein thrombosis. Postgrad.Med. 2010 Mar; 122(2):66-73.
3. Gómez Caravaca J, Mira Sirvent F, Masegosa Medina A. Enfermedad tromboembólica venosa. Tratado de las enfermedades vasculares. SEACV. 2006(1):1-10.
4. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. Lancet 1995; 345(8961):1326-1330.
5. Sociedad Española de medicina de urgencias y emergencias. Enfermedad tromboembolica venosa. Guía clínica de manejo 2015. Consultado el 1/04/2017. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20manejo%20de%20urgencias%20-Tomo%20I.pdf
6. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de la enfermedad tromboembólica aguda. Rev argent cardiol 2016; 84:74-91.
7. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. Br Haematol 2010; 149:209.
8. Fernández F, Brezo M, Vidal F. Enfermedad tromboembolica venosa.Tratado de geriatría para residentes. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. 2007;38(1):381-94
9. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J.Thromb.Haemost. 2007; 5(2):296-304.
10. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. Thromb Haemost 2009; 101:886-92.
11. Dupras D, Bluhm J, Felty C, Hansen C, Johnson T, Lim K, Maddali S, Marshall P, Messner P, Skeik N. Institute for Clinical Systems Improvement. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. 2013;30:1-94



1.- Diagnóstico Simplificado Básico

1.2 Dímero D, Gases en sangre y gradiente alveolo arterial de 02, Ecodoppler Venoso, Ecocardiograma

Dra Maria Ines Marulanda Médico Internista

DIMERO D

En cualquier patología que implique la presencia de trombosis aguda, el dímero D, que es producto de la degradación del fibrinógeno se eleva y puede ser cuantificado como un marcador de trombosis. Si se utiliza ELISA (enzyme linked inmunosorbent assay) la sensibilidad del dímero D es cercana al 95%, por lo que puede emplearse para descartar TEP en pacientes con moderada a baja probabilidad cuando su resultado es negativo [1]. La prueba del látex y/o la prueba de aglutinación en sangre tienen una sensibilidad moderada, < 95%, y su valor negativo tendría utilidad en pacientes con baja probabilidad clínica de TEP.

El valor del dímero D persistentemente elevado también puede utilizarse como factor pronóstico y como marcador de riesgo de recurrencia, por lo que es útil para una anticoagulación extendida (criterios DASH) [2]. Aunque el dímero D es reconocido por ser no muy específico, un valor extremadamente elevado esta siempre asociado a una enfermedad muy severa principalmente ETEV asociada a sepsis y/o cáncer además, aunque sea un hallazgo aislado, la sospecha debe mantenerse debiendo realizarse una exploración exhaustiva [3].El dímero D es altamente sensible en TVP y TEP (>95%) usualmente con valores mayor a 500 ug FEU/l, pero en el caso de valores menores particularmente en pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia se descarta el diagnostico. Otro aspecto a considerar es que estudios realizados 3 meses después de un dímero D previamente negativo aportan un alto valor predictivo negativo en pacientes de baja probabilidad clínica con sospecha de ETEV. En pacientes oncológicos, el dímero D tiene el mayor valor predictivo negativo para excluir ETEV [4].

Un nuevo punto de corte para el dímero D fue recientemente analizado en mujeres embarazadas con sospecha de ETEV, proponiéndose 286, 457 y 664 DDU/ml para el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente [5]. Las recomendaciones para su interpretación se resumen a continuación:

1) Si el resultado del dímero D es negativo o su valor es normal, es poco probable la presencia de TVP o TEP.
2) Un valor positivo o elevado tampoco confirma el diagnostico de TEP ya que hay otras causas que pueden producir

fibrina y elevar el dímero D, como el cáncer, traumatismos severos, inflamación sistémica, sangrado y/o necrosis de cualquier tejido .

GASES EN SANGRE: GRADIENTE ALVEOLO-ARTERIAL DE OXIGENO

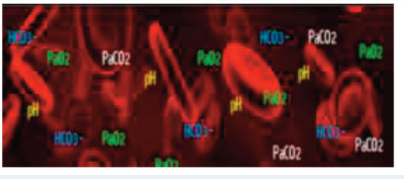
El embolismo pulmonar produce un desequilibrio de la relación ventilación perfusión (V/Q) que da lugar a hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria, alteraciones que pueden revertirse rápidamente gracias a mecanismos como la vasoconstricción hipóxica, que disminuye la perfusión de las zonas del pulmón con una baja relación V/Q, y la broncoconstricción hipocápnica, que reduce la ventilación de las áreas con elevada V/Q1.

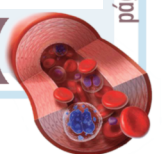
Es posible encontrar áreas alveolares ventiladas pero no perfundidas y áreas perfundidas pero no ventiladas, pudiendo existir shunt de derecha a izquierda a través del corazón, pulmones o ambos, lo cual dificultad la corrección de la hipoxemia con el oxígeno. En presencia de hipoxia generalizada ocurre vasoconstricción arterial pulmonar difusa agravando la hipertensión pulmonar y originando falla ventricular derecha. Si hay enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente puede ocurrir hipercapnia, en este caso, la retención de CO2 tiene un efecto vasoconstrictor pulmonar lo cual puede aumentar la resistencia vascular periférica (RVP) y la presión arterial pulmonar (PAP), condicionando una mayor disminución del gasto cardiaco (GC) con aumento del volumen diastólico final del ventrículo derecho.

Estudios clínicos han demostrado que el grado de insuficiencia respiratoria que presentaban sus pacientes se correlacionaba con el de la obstrucción vascular, excepto en aquellos que tenían una enfermedad cardiorrespiratoria subyacente. A pesar de que más del 80% de los pacientes con embolia pulmonar tienen hipoxemia o insuficiencia respiratoria, la utilidad diagnóstica de la gases arteriales es controversial ya que no se ha demostrado que tengan sensibilidad ni especificidad suficientes para descartar o confirmar ETEV.

Gradiente A-a O2 = [(FiO2) * (Presión atmosférica – Presión H2O P) - (PaCO2/0.8)] - PaO2

Gradiente Normal estimado = (Edad/4) + 4

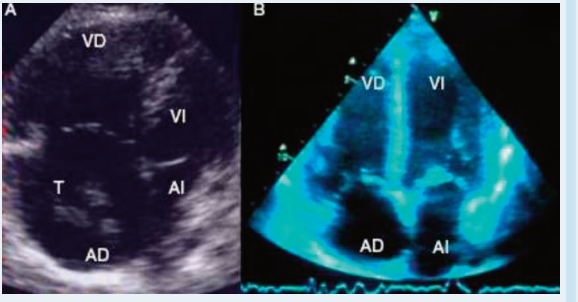




Sin embargo, el hallazgo de un aumento de la diferencia alveolo arterial de oxígeno (DA-aO2) parece tener valor pronóstico, ya que se ha encontrado que es un importante factor predictor de mortalidad [6]

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORAXICO

La realización de un ecocardiograma es de suma importancia en la evaluación de un paciente con sospecha de TEP ya que el hallazgo de dilatación del ventrículo derecho y/o hipertensión pulmonar permite sospechar el diagnóstico y además es muy útil en la estratificación del riesgo. La presencia de compromiso hemodinámico, es la herramienta de mayor utilidad, ya que en estado de shock, la funcionalidad cardiaca normal nos aleja el diagnostico. Aunque poco frecuente, si es encontrado, el signo de Mc Connell es muy específico y se expresa a través de hipocinesia de la pared lateral del ventrículo derecho, con preservación de la motilidad de la región apical. Además la presencia de hipertensión pulmonar sistólica con insuficiencia tricuspidea es un hallazgo muy frecuente en casos de TEP masiva. Esta descrito que la dilatación y disfunción persistente y significativa del ventrículo derecho en presencia de un TEP son predictores independientes de mortalidad. La presencia de trombos transitando en cavidades derechas es un marcador de mal pronóstico más aún si se asocia a foramen oval permeable que puede estar presente en el 22% de la población sana, en este caso se adiciona el grave riesgo de embolia sistémica paradójica. [7,8]



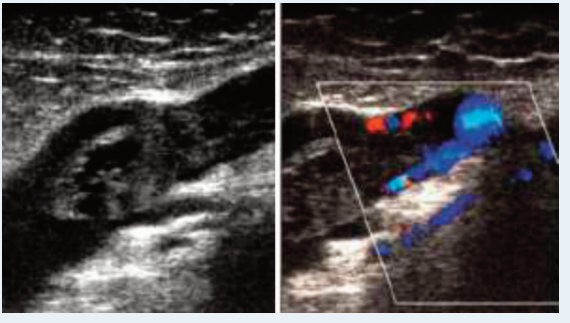
Imágenes de trombo en auricular derecha pre y post trombolisis

ECODOPPLER VENOSO

El estudio del sistema venoso profundo de los miembros inferiores ha sido una parte esencial del algoritmo diagnóstico de la embolia pulmonar siendo el eco-doppler, el método más utilizado considerándose el examen no invasivo de elección ante la sospecha de una TVP. Los criterios diagnósticos más importantes de TVP son la presencia de una imagen anecoica, es decir, la visualización directa del trombo, la ausencia de flujo venoso espontáneo, ausencia de modificación del flujo venoso con la respiración y más relevante aún la falta de compresibilidad venosa. Es una técnica relativamente fácil y accesible, tiene una buena correlación con la flebografía intravenosa y no irradia al paciente. Su sensibilidad y su especificidad para la TVP

sintomática son del 95 y el 100% para la proximal y del 87% para la distal, mientras que para la TVP asintomática proximal la sensibilidad disminuye hasta el 67%. La ausencia de los signos de TVP no excluye la posibilidad de una embolia pulmonar siendo esta su principal limitación. Es la primera técnica a realizar ante una TVP aislada, pero pasa a un segundo lugar cuando hay sospecha de embolia pulmonar.

Al analizar en detalle los hallazgos encontramos que: a) la visualización de un trombo intramural y la ausencia de flujo espontaneo tienen ambos baja sensibilidad (50 y 76%) pero alta especificidad (92 y 100%) respectivamente, b) La compresibilidad de las venas tiene baja sensibilidad y especificidad, c) la ausencia de fases de flujo con la respiración es el mejor hallazgo diagnostico con una sensibilidad y especificidad del 92%. La mejor combinación de signos útiles para el diagnóstico es la visualización de trombos unida a la ausencia de fase de flujo (sensibilidad 95%). Por otra parte, la persistencia de los signos de TVP en el eco-Doppler, una vez finalizado el tratamiento anticoagulante, supone un aumento del riesgo de recurrencias, por lo que también tiene valor pronóstico y es el método de elección para el control evolutivo de la TVP [8,9,10].



BIBLIOGRAFÍA

1) Kearon, C. et al Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report CHEST 2016; 149(2):315-352
2) Ubaldini, J. ; Bilbao, J, Consenso de Enfermedad Tromboembolica Aguda Revista Argentina de Cardiología / vol 84 nº 1 / febrero 2016
3) Guías basadas en la Evidencia de la IX Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians en tratamiento antitrombotico y prevencion de las thrombosis.WWW.SETH.ES 2013
4) Schutte,T.; Thijs,A.. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med. 2016 Dec;74(10):443-448.
5) Pulivarthi S; Gurran MK. Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update.N Am J Med Sc 2014 Oct;6(10):491-9.
6) Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2105-8.
7) Piram, S. ET AL Management of venous thromboembolism: an update. CHEST 2016; 149(2):315-352
8) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Man agement of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) 2014 Endorsed by the European Respiratory Society (ERS).ESC Committee for Practice Guidelines. European Heart Journal. http://doi.org/9vr
9) Younes E, Haddad F,et al. Low utility of lower extremity ultrasound prior to application of sequential compression device in critically ill adults Vasc Med. 2017 Feb;22(1):66-68
10) Miri M., Goharani R., Deep Vein Thrombosis among Intensive Care Unit Patients; an Epidemiologic Study. Emerg(Tehran).2017;5(1):e13.Epub Jan 9

1.- Diagnóstico Simplificado Básico

1.3 Diagnóstico Simplificado Básico: Centellograma de ventilación-perfusión (V/Q), Tomografía computarizada Helicoidal, Angiografía pulmonar

Dra. Mariflor Vera Médico Internista

La detección temprana de la embolia pulmonar (EP) es un reto para el médico, bien sea en pacientes hospitalizados o en aquellos que ha sido dados de alta, a pesar de los considerables progresos en el diagnóstico del mismo. Las pruebas de imagen han sido un ejemplo de ello. A medida que las pruebas de imagen comenzaron a ganar importancia en los años 1900, el enfoque para diagnosticar la embolia pulmonar también comenzó a cambiar las rápidas mejoras en la angiografía, la imagen de ventilación-perfusión y las modalidades transversales de imagen, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética, han obligado constantemente a los profesionales de la salud a repensar cómo diagnostican la embolia pulmonar. Es por esto que la Imagenología juega un papel integral en el enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y estratificación de pacientes con embolia pulmonar.

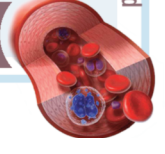
Centellograma de ventilación/perfusión

En las últimas dos décadas ha sido el estudio de elección en pacientes con sospecha de EP por ser no invasivo.

Es un procedimiento seguro y pocas reacciones alérgicas han sido descritas. El ensayo se basa en la inyección intravenosa de partículas de albumina macroagregada marcadas con tecnecio (Tc) -99m, que bloquean una pequeña fracción de los capilares pulmonares y, por lo tanto, permiten una asimilación cintilográfica de la perfusión. Los escáneres de perfusión se combinan con estudios de ventilación, para los cuales pueden usarse múltiples trazadores tales como gas xenón-133, aerosoles marcados con Tc-99m o micropartículas de carbono marcadas con Tc99m (Technegas).El propósito de la exploración de ventilación es aumentar la especificidad: en la EP aguda, se espera que la ventilación sea normal en los segmentos hipoperfundidos (falta de coincidencia)[1].

El valor diagnóstico del centellograma de ventilación/perfusión (V/Q) depende de la calidad del estudio y su análisis. Se deben incluir las seis posiciones de imágenes como se estableció en el estudio PIOPED I (anterior, posterior y cuatro oblicuas)[2].

Se considera un estudio de alta probabilidad cuando se observa un importante defecto de perfusión y múltiples segmentos con ventilación normal. La información derivada del estudio PIOPED cita el concepto de que la EP casi siempre está presente en pacientes con estudios no diagnósticos



cuando existe alta sospecha clínica, un centellograma pulmonar de alta probabilidad se asocia a EP en 96% y un reporte de baja probabilidad en 40% de los casos[3].

Para facilitar la comprensión con los clínicos, es preferible una clasificación triple: test normal (excluye EP), test de alta probabilidad (considerado diagnóstico de EP en la mayoría de los pacientes) y test no concluyente para diagnóstico[4].

Menos del 15% de las EP tienen un estudio de alta probabilidad y la mayoría (65-80%) tienen una probabilidad intermedia, lo que hace necesario otro estudio para confirmar el diagnóstico. Por este motivo, en los últimos años ha tomado protagonismo la angiotomografía axial computarizada (angio-TAC) multicorte. Sin embargo, cuando este método no está disponible o no se considera adecuado (paciente inestable, alergia al yodo, embarazo o insuficiencia renal grave), el centellograma V/Q sigue siendo una herramienta útil, especialmente en los individuos sin enfermedad cardiopulmonar previa. Una radiografía de tórax normal aumenta significativamente la especificidad del método. Una perfusión pulmonar anormal con una radiografía tórax normal sugiere EP [2].

El escáner V/Q puede ser aplicado preferentemente en pacientes ambulatorios con baja probabilidad clínica y radiografía de tórax normal, en pacientes jóvenes (particularmente mujeres) durante el embarazo, en pacientes con antecedentes de Anafilaxia inducida por medio de contraste y fuerte historia alérgica, en insuficiencia renal grave, y en pacientes con mieloma y paraproteinemia [1].

Clase IIa – Centellograma V/Q
(Nivel de evidencia A)

Angiotomografía pulmonar

El valor de este estudio en la toma de decisiones en los algoritmos de manejo para el paciente con EP ha cambiado en los últimos años, con la aparición de la técnica de substracción digital que mejoró la calidad de las imágenes. La angiotomografía representa una alternativa importante ante la angiografía pulmonar en el diagnóstico de EP como método no invasivo, con excelente rendimiento diagnóstico, rápido y seguro. Este método es una variante de la tomografía computarizada convencional que utiliza una técnica de angiografía mediante la aplicación de medio de contraste a alta velocidad utilizando un inyector automático, en promedio se emplean de 100 a 120 mL. Con esto se busca la visualización de los vasos arteriales y venosos pulmonares [3].

En la última década, la generación de tomógrafos multidetectores ha revolucionado las prácticas radiológicas y la mejora como técnica diagnóstica. La tomografía computarizada multidetector (TCMD) cuenta con una resolución espacial submilimétrica hasta de 0.5 mm determinada por el grosor de sus detectores, que permite evaluar de manera precisa y reproducible los vasos pulmonares hasta niveles subseg-

mentarios (de 5a. y 6a. orden con diámetro vascular mínimo de 1.5 mm). Esta técnica de cortes finos de 1 mm incrementa en más del 40% la detección de émbolos de localización subsegmentaria, y disminuye hasta en un 70% el número de estudios clasificados como indeterminados [5-7].

La TCMD es un estudio de prioridad en pacientes con condiciones graves e inestables que requieren la intervención oportuna y agresiva, la precisión y rapidez del diagnóstico [8].

Clase I – Tomografía computarizada helicoidal multicorte
(Nivel de evidencia A)

Resonancia magnética nuclear

La angiografía por resonancia magnética nuclear ha mostrado importantes ventajas en modelos animales y en humanos. Evita la radiación, permite calcular parámetros hemodinámicos, determina movilidad y desempeño ventricular. Por otro lado, la sensibilidad para detectar trombos subsegmentarios es baja y en algunos centros es limitado el acceso. Similar a la angiografía por tomografía helicoidal, el estudio por resonancia magnética permite visualizar el sitio de trombosis central. Es una alternativa a la angiografía pulmonar en pacientes con insuficiencia renal y antecedente de reacciones alérgicas al medio de contraste. Además, puede proporcionar información acerca de sitios de obstrucción venosa de extremidades inferiores. Sin embargo, se desconoce su impacto sobre el diagnóstico en pacientes con EP submasiva [3].

Presenta algunas limitaciones, como el potencial desarrollo de nefroesclerosis por gadolinio, y la necesidad eventual de sedación y la duración prolongada del estudio [2].

Angiografía pulmonar

Es un método invasivo considerado el patrón de oro para el diagnóstico y confirmación de EP. El diagnóstico de EP aguda se basa en la evidencia directa de un trombo en dos proyecciones, ya sea defecto de llenado o como amputación de una rama arterial pulmonar [1].

Se encuentra indicado en pacientes con riesgo clínico alto y pruebas no invasivas negativas o dudosas. Puede ser negativa en alrededor del 1-5% de los pacientes que efectivamente han padecido una EP. Sus ventajas son la rápida adquisición de imágenes, la posibilidad de evaluar otras entidades que pudieran estar generando los síntomas, la evaluación pronóstica según localización, magnitud del trombo y compromiso hemodinámico (evaluación de posibilidad de puntaje pulmonar agudo mediante los puntajes angiográficos de Miller I y II). En los pacientes críticos permite el intento de la reperfusión local con trombolíticos y el tratamiento endovascular con catéteres [2].

Embarazo

El proceso diagnóstico de TEP en una mujer gestante empieza con la sospecha clínica. Cuando la determinación de dímero-

D es normal, puede descartarse el diagnóstico de EP ya que tiene un valor predictivo negativo de 97%; pero, cuando es altamente positivo, no lo descarta debido a que tiene una sensibilidad de 96.8%, y es necesario realizar otros estudios para confirmarlo. La elección de la prueba diagnóstica por imagen depende de la utilidad demostrada para el diagnóstico y la exposición del feto a la radiación ionizante. El centellograma pulmonar de ventilación-perfusión (V/Q) tiene una sensibilidad para el diagnóstico de EP de 89% y una especificidad de 92%, y la angiotomografía pulmonar helicoidal ha demostrado una sensibilidad de 83% y especificidad de 96%, con un valor predictivo positivo de 96% para este diagnóstico en mujeres no embarazadas. Sin embargo, la dosis de radiaciones que recibe un feto con un centellograma pulmonar V/Q es de 100 µGy a 370 µGy, y con una ATAH, de 3.3 µGy a 130.0 µGy, lo que significa que la dosis de radiación al feto es tres veces mayor con el centellograma pulmonar V/Q que con la ATAH. En la mujer embarazada, la ATAH es una prueba segura para el diagnóstico de TEP [9].

El uso de la angiografía pulmonar está reservada para aquellos casos en los que el diagnóstico no puede establecerse por medios menos invasivos. La dosis de radiación es similar a la ATAH[10].

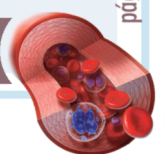
Conclusiones

1. Los inconvenientes del examen de imagen de centellograma de V/Q incluyen la clasificación probabilística de informes con un número considerable de resultados indeterminados, variabilidad interobservador en la interpretación de los tamaños de defectos de perfusión, tiempos más largos para el examen y preparación técnica y una incapacidad para permitir la detección de los hallazgos no embólicos.
2. En la actualidad, la mayoría de los médicos están de acuerdo en que la detección de EP con el centellograma de V/Q no tiene utilidad clínica en pacientes con síntomas pulmonares, incluso si la sospecha clínica de embolismo pulmonar es baja.
3. Actualmente, la angiografía por TC ha sustituido casi por completo al centellograma de V/Q y a la angiografía convencional para el diagnóstico de embolia pulmonar. Tanto el Colegio Americano de Radiología como la Sociedad Fleischner respaldan la angiografía por TC como el estándar de referencia para el diagnóstico de embolia pulmonar aguda.
4. Actualmente, el Colegio Americano de Criterios de Aptitud de Radiología sugiere que la angiografía RM sin y con material de contraste debe ser utilizada como una alternativa a la imagen de centellograma de V/Q en pacientes que no pueden recibir material de contraste yodado.
5. En el caso particular de mujeres embarazadas con sospecha de EP en forma

ambulatoria con puntaje de wells 4, con dimero D elevado se sugiere angiotomografía. Para las embarazadas con sospecha clínica de EP, Wells >4 se sugiere angiotomagrafía inicialmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism European Heart Journal 2014; 35: 3033–3080.
2. Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. Rev Argent Cardiol 2016;84 (1): 74-91.
3. Morales-Blanhir JE, Rosas-Romero M, Campos-Cerda R, Becerra-Lara JJ. Proceso diagnóstico de la tromboembolia pulmonar. Neumol Cir Torax 2016; 72 (4):323-332.
4. Glaser JE, Chamarthy M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and safe implementation of atrinary interpretation and reporting strategy for V/Q lungs cintigraphy. J Nucl Med 2011;52(10):1508–1512.
5. Kuriakose J, Patel S. Acute pulmonary embolism. Radiol Clin North Am 2010;48:31-50.
6. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. Eur Heart J 2011;32:1657-1663.
7. Moores LK, King CS, Holley AB. Current approach to the diagnosis of acute nonmassive pulmonary embolism. Chest 2011;140:509-518.
8. Salaun PY, Couturaud F, Le Duc-Pennec A, et al. Noninvassive diagnosis of pulmonary embolismo. Chest 2011;139:1294-1298.
9. Rojas-Sánchez AG, Navarro-de la Rosa G, Mijangos-Méndez JC, Campos-Cerda R.Neumol. cir. torax 2014;73 (1):42-48.
10. Santos-Martínez LE, Murillo C, Rodríguez A, et al. Medical reflections on a case of pulmonary thromboembolism in pregnancy. Arch Cardiol Mex 2010;80:255-260.



1.- Diagnóstico Simplificado Básico

1.4 Diagnóstico Simplificado Básico: Recomendaciones de métodos diagnósticos por imágenes

Dra. Yemina Figuera Médico Internista

El Tromboembolismo venoso (TEV) se describió por primera vez en la India alrededor de 600-900 AC. No fue hasta los siglos 17 a 19 que los investigadores occidentales empezaron a entender La anatomía, la fisiología y la patología de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. El descubrimiento de Roentgen de las radiografías en 1895 condujo al primer objetivo de la imagen [1]

El objetivo principal de la prueba de ETEV es identificar a los pacientes que deben ser tratados con anticoagulantes. Es aceptable para diagnóstico para descartar la ETEV o que es muy poco probable que progrese y, por lo tanto, el paciente no se beneficiaría de la terapia anticoagulante.

Se requiere un alto nivel de certeza si se indica un tratamiento agresivo y potencialmente peligroso o con una carga psicológica importante para el paciente. La terapia anticoagulante causa sangrado y es difícil para muchos pacientes, por estas razones, se requiere un alto grado de certidumbre antes de diagnosticarla. Si no se establece el diagnóstico, las consecuencias podrían ser muy graves. La ETEV puede ser fatal pero su tratamiento, la terapia anticoagulante, es muy efectivo.

El nivel de certeza que excluye la presencia de ETEV y justifica descartar la anticoagulación, así como no hacer otras pruebas diagnósticas, es una probabilidad menor de 2% de progresión de ETEV en los siguientes 3 meses. Una probabilidad menor o igual del 2% de TEV durante el seguimiento es: [(1)] similar a lo que se observa después de una venografía negativa o angiografía pulmonar negativa, [(2)] aceptable para la mayoría de los pacientes y los médicos; Y [(3)] que las pruebas diagnósticas posteriores tienen pocas posibilidades de diagnóstico de ETEV, ya sea porque las pruebas adicionales serán negativas porque tienen un alto riesgo de ser falsamente positivas.

Investigaciones diagnósticas para la trombosis venosa profunda.

Si un paciente presenta signos o síntomas de trombosis venosa profunda (TVP), realice una evaluación de su historial médico general y un examen físico para excluir otros causas. Ofrezca a los pacientes en los que se sospeche la TVP y con una posible puntuación de dos niveles de TVP en la escala de Wells, una ecografía proximal llevada a cabo dentro de 4

horas de ser solicitada. Repetir la ecografía proximal de la pierna 6-8 días después

El diagnóstico de la trombosis venosa profunda es una manera indirecta de determinar la posibilidad de TEP, dado que el tratamiento es similar. En presencia de TEP, la TVP detectada por flebografía se halla presente en el 50% a 70% de los enfermos. Además, el 50% de los enfermos con TVP presentan una TEP asintomática si se investiga. Y en los pacientes con TVP y clínica de TEP, esta última se confirma en el 90% de los casos. El eco-Doppler de los miembros inferiores es el método diagnóstico más útil, fácil y accesible para arribar al diagnóstico de TVP; sin embargo [9,10]:

1. Un eco-Doppler normal no excluye TEP.
2. La ausencia de TVP diagnosticada por eco-Doppler se acompaña de un riesgo bajo de recurrencia de TEP.

Entre los estudios por imágenes de utilidad diagnostica para la trombosis venosa tenemos:

Clase I

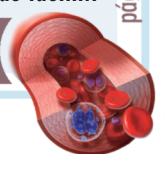
- Ecografía con contraste radiológico (A).
- Eco-Doppler venoso (A).
- Venografía asociada con la tomografía computarizada pulmonar Helicoidal multislice (A).

Las investigaciones diagnósticas de la embolia pulmonar

Se debe ofrecer a los pacientes en los que se sospecha de embolia pulmonar (EP) y con una posible EP de dos niveles de escala de Wells, una angioTAC pulmonar o iniciar tratamiento anticoagulante parenteral inmediato intermedio seguido de la angioTAC, si no se puede realizar inmediatamente. Considere una ecografía proximal venosa de miembros inferiores si la angioTAC es negativa y se sospecha de TVP.

Realizar a los pacientes en los que se sospecha EP y con una puntuación improbable de dos para EP en la escala de Wells una prueba de dímero D y si el resultado es positivo realizar una Angio TAC pulmonar de inmediato o tratamiento anticoagulante parenteral inmediato intermedio seguido por un angioTAC si no pudo llevarse a cabo inmediatamente[3]. La ecografía venosa puede detectar la TVP al demostrar la pérdida de compresibilidad. Para los pacientes con estudios de ultrasonidos venosos no diagnósticos,se puede realizar TAC o RM para evaluar la presencia de TVP. Aproximadamente la mitad de los pacientes con PE no tienen evidencia en imágen para TEV.

En la embolia pulmonar (EP), una radiografía de tórax normal es común. La TC de tórax con contraste IV se ha convertido en el principal prueba de imagen diagnóstica para EP. La exploración pulmonar por ventilación-perfusión es principalmente utilizado para sujetos incapaces de tolerar el contraste IV. La ecocardiografía transtorácica puede identifi-



car hipoquinesia ventricular derecha en una EP moderada a severa, pero no es típicamente útil para diagnosticar la presencia de una EP. La ecocardiografía transesofágica puede usarse para identificar la EP cuando no se puede realizar TC con contraste (por ejemplo, insuficiencia renal o alergia al contraste). Con el advenimiento de la TC de tórax con contraste para el diagnóstico de EP, los estudios de angiografía pulmonar rara vez se realizan [4]

Un metaanálisis de 100 estudios de cohorte determinó que la ecografía venosa tiene un 94% de sensibilidad para detectar trombosis venosa proximal, 63% de sensibilidad para la TVP distal y 94% de especificidad para ambos[5]

Los síntomas y los signos de embolia pulmonar son de baja sensibilidad e inespecíficos. Sin embargo, el estudio diagnóstico de embolia pulmonar se basa fuertemente en la probabilidad clínica de que ésta exista, que puede ser alta, mediana o baja según el grado de riesgo y la suma de síntomas y signos que la sugieren. Aun considerando su bajo poder predictivo, conviene tener presente que los síntomas y los signos encontrados con más frecuencia son disnea, dolor pleurítico, taquipnea y taquicardia. Cuanto mayor sea el número de estos síntomas y signos, mayor será la probabilidad clínica de que el paciente efectivamente haya sufrido una embolia. Los exámenes auxiliares corrientes no modifican el valor predictivo del cuadro clínico .Lógicamente, es importante relacionar el cuadro clínico del paciente con los factores de riesgo, y considerar algunos aspectos de los estudios por imágenes para su diagnóstico [(11)]:

Clase I

- Angiografía pulmonar (A).
- Tomografía computarizada helicoidal multicorte (A).

Clase IIa

- Centellograma V/Q (A).
- Tomografía computarizada helicoidal monocorte (A).
- Eco-Doppler transesofágico (A)

Ecografía venosa

La ecografía del sistema venoso profundo se basa en la pérdida de la compresibilidad de la vena como criterio primario de trombosis venosa profunda. Cuando se tiene la imagen de una vena normal en un corte transversal, rápidamente se colapsa con la presión manual suave ejercida con el transductor de ultrasonido. En la trombosis venosa profunda aguda, la vena pierde su compresibilidad debido a la distensión pasiva por un trombo agudo. El diagnóstico de trombosis venosa profunda aguda es aún más seguro cuando se visualiza directamente el trombo, tiene un aspecto homogéneo y es baja la ecogenicidad. La vena en sí muestra un aspecto levemente dilatado y puede no haber vasos laterales.

El valor predictivo positivo del eco doppler venoso para diagnóstico de trom-

bosis venosa profunda proximal (por encima de la rodilla) es 95%, con una sensibilidad mayor del 95% y especificidad del 97%. La sensibilidad cae significativamente (70-80%) en las TVP agudas por debajo de la rodilla.

Ecografía de las venas profundas de la pierna: criterios para establecer el diagnóstico de trombosis venosa profunda aguda:

- Falta de compresibilidad de la vena (el principal criterio) La vena no "hace un guiño" cuando se comprime suavemente en corte transversal.
- Falta de aposición de las paredes de la vena debido a distensión pasiva.
- Visualización directa del trombo.
- Dinámica de flujo doppler anormal.
- Respuesta normal: la compresión de la pantorrilla aumenta la señal del flujo de doppler y confirma la permeabilidad de la vena proximal y distal al doppler, respuesta anormal: el flujo disminuye más que aumentar con la compresión de la pantorrilla. La dinámica del flujo sanguíneo puede analizarse por medio de las imágenes doppler.

En condiciones normales, la compresión manual de la pantorrilla produce intensificación de la imagen de flujo doppler. La pérdida de la variación respiratoria normal es causada por la trombosis venosa profunda obstructiva o por cualquier proceso obstructivo dentro de la pelvis.

Dado que la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar están íntimamente relacionadas y ambas se tratan con anticoagulantes, la trombosis venosa profunda confirmada suele ser un sustitutivo adecuado para la embolia pulmonar. En cambio, una ecografía venosa normal no descarta embolia pulmonar. Casi la mitad de los pacientes con este último trastorno no tienen datos de trombosis venosa profunda en las imágenes, lo cual probablemente se debe a que el coágulo ya se ha desplazado al pulmón o se encuentra en las venas pélvicas, donde la ecografía suele ser inadecuada. En los pacientes sin trombosis venosa profunda, el examen ecográfico permitirá identificar otras causas de malestar de la pierna, como un quiste de Baker (conocido también como quiste poplíteo o sinovial) o un hematoma.

En los sujetos con una ecografía venosa técnicamente deficiente o no diagnóstica se considerarán las modalidades de imágenes alternativas para la trombosis venosa profunda como la tomografía computarizada o las imágenes por resonancia magnética.

Radiografía torácica

Una radiografía torácica normal o casi normal en un paciente disneico a menudo ocurre en la embolia pulmonar. Las anormalidades bien establecidas incluyen oligohemia focal (signo de Westermark), una densidad cuneiforme periférica por arriba del diafragma (giba de Hampton) o un au-

mento en el tamaño de la arteria pulmonar descendente derecha (signo de Palla) [6]

Una radiografía de tórax normal no descarta el diagnóstico de TEP. Aún cuando el diagnóstico se sospeche por las manifestaciones clínicas y se confirme mediante angiografía, la radiografía de tórax no presenta ninguna particularidad en aproximadamente del 10 al 15% de los casos. Las alteraciones relacionadas con episodios tromboembólicos son: oligohemia periférica, alteraciones de las arterias pulmonares como el aumento de tamaño de una arteria pulmonar principal o el brusco estrechamiento del vaso sanguíneo obstruido en dirección distal, sobre elevación del hemidiafragma, consolidación del parénquima y pérdida del volumen, atelectasias subsegmentarias y derrame pleural. La mayor utilidad de esta técnica consiste en la posibilidad de descartar otras enfermedades capaces de simular esta enfermedad y establecer una correlación con los resultados.

Gammagrafía pulmonar

Ha sido la técnica de elección como primer procedimiento de screening durante más de 20 años. Es un método seguro y no invasivo para la evaluación de la ventilación y perfusión regionales. Los radiofármacos de elección para la gammagrafía de perfusión son: microesferas de albúmina humana marcadas con tecnecio-99m (35-60 m) y partículas de macroagregados de albúmina marcadas con Tc-99m (10-150 m). Esta última es la más usada, debido a su aclaramiento pulmonar más rápido y su menor incidencia de reacciones adversas. Se administra por vía intravenosa, con el paciente en decúbito supino, para obviar la influencia de la gravedad en la perfusión pulmonar, y la dosis oscila entre 75-150 MBq (2-4 mCi), lo que supone una radiación insignificante para el paciente. Para evaluar la perfusión pulmonar es necesario obtener como mínimo seis imágenes pulmonares que incluyan las proyecciones anterior, posterior, laterales derecha e izquierda y oblicuas posteriores derecha e izquierda. El 90% del trazador es atrapado en los capilares pulmonares, siendo la distribución dependiente del flujo sanguíneo. Tras la inyección conseguimos el bloqueo del 0,1% de las arteriolas pulmonares precapilares que se resolverá de forma espontánea en las horas siguientes, sin llegar a suponer ningún riesgo apreciable para el paciente, ya que existe un amplio margen de seguridad. No existen contraindicaciones absolutas para esta prueba, siendo la hipertensión pulmonar severa una contraindicación relativa, que tendrá que ser valorada de forma individual en cada caso. Es una técnica sensible pero no lo suficientemente específica, ya que todas las enfermedades del parénquima pulmonar y algunas de las que afectan a la vías aéreas, van a provocar una disminución del flujo sanguíneo arterial en la zona afectada. Este es el motivo por el que se reco-

mienda en determinados casos, la práctica conjunta de gammagrafías de ventilación-perfusión (V/Q), ya que en las enfermedades del parénquima pulmonar van a existir defectos combinados de la ventilación y la perfusión en la misma zona, mientras que en la enfermedad tromboembólica hay conservación de la ventilación junto a anormalidades de la perfusión. El diagnóstico se basa en la presencia de una discordancia entre la ventilación y la perfusión: presencia de ventilación en ausencia de perfusión en un área distal al émbolo obstructivo. Los hallazgos se clasifican en términos de probabilidad de embolia. Se utiliza en hospitales que no disponen de angioTC y como alternativa en pacientes con antecedentes de reacciones adversas al contraste o con enfermedad renal.

La gammagrafía pulmonar en la actualidad es el estudio diagnóstico de segunda opción para la embolia pulmonar. Se utiliza principalmente en quienes no toleran el medio de contraste intravenoso. Los agregados de partículas pequeñas de albúmina marcada con un radionúclido emisor de radiación gamma se inyectan por vía intravenosa y son atrapadas en el lecho capilar pulmonar. Un defecto de perfusión en la gammagrafía indica la ausencia o disminución de flujo sanguíneo, posiblemente a causa de una embolia pulmonar. La gammagrafía de la ventilación, obtenida con gases radiomarcados inhalados como xenón o criptón, mejoran la especificidad de la gammagrafía de la perfusión. Los gammagramas de la ventilación anormales indican un pulmón anormal no ventilado y con ello brindan posibles explicaciones de los defectos en la perfusión diferentes a los de la embolia pulmonar aguda, como asma o neumopatía obstructiva crónica. Una gammagrafía de gran probabilidad de embolia pulmonar es aquella que tiene dos o más defectos segmentarios en la perfusión en un paciente con una ventilación normal.

El diagnóstico de embolia pulmonar es muy poco probable en individuos con una gammagrafía normal o casi normal pero tiene una certeza de casi 90% en los individuos con gammagramas de gran probabilidad. Lamentablemente, la mayoría de los pacientes tiene gammagramas no diagnósticos y menos de la mitad de los que presentan embolia pulmonar confirmada por medio de angiografía tiene una gammagrafía de gran probabilidad. Hasta 40% de los individuos con alta sospecha clínica de embolia pulmonar y gammagramas de "baja probabilidad" muestra, de hecho, embolia pulmonar en la angiografía.

Tomografía computarizada del tórax

La tomografía computarizada (CT) del tórax con medio de contraste intravenoso es el principal estudio de imágenes para el diagnóstico de embolia pulmonar. La TC de espiral de múltiples detectores adquiere todas las imágenes torácicas con

una resolución M1 mm durante un breve momento de retención del aliento. Esta generación de tomógrafos permite obtener imágenes de émbolos periféricos pequeños. Se pueden visualizar ramas del sexto orden con una resolución superior a la angiografía pulmonar cruenta con medio de contraste estándar. La TC también permite obtener imágenes excelentes del ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo y se puede utilizar para estratificar el riesgo lo mismo que como una herramienta diagnóstica. En los pacientes con embolia pulmonar, el crecimiento del ventrículo derecho en la TC del tórax indica un aumento en la posibilidad de defunción en los siguientes 30 días cinco veces mayor que en los pacientes con embolia pulmonar cuyo ventrículo derecho es de tamaño normal en la TC del tórax. Si los estudios de imágenes se continúan por debajo del tórax hasta la rodilla, también se puede diagnosticar trombosis venosa profunda de la pelvis y de la parte proximal de la pierna por medio de la TC. En los pacientes que no tienen embolia pulmonar, las imágenes del parénquima pulmonar permiten establecer diagnósticos alternativos que no son evidentes en la radiografía torácica y que explican los síntomas de presentación y signos, como neumonía, enfisema, fibrosis pulmonar, masa pulmonar o alguna alteración aórtica. En ocasiones se diagnostica de manera incidental el cáncer pulmonar asintomático en una etapa incipiente.

La angiografía por tomografía computarizada helicoidal (angioTC) con contraste ha sido desarrollada para el diagnóstico del EP desde el inicio de la década de los años 90. En muchos hospitales ha ido desplazando a la gammagrafía pulmonar y estableciéndose como la técnica de elección, a pesar de que en los primeros estudios demostraban que no alcanzaba una sensibilidad óptima, dada su escasa capacidad discriminante en vasos de pequeño tamaño. Esta limitación ha ido superándose por los nuevos avances tecnológicos, que permiten una mejor visión de las estructuras vasculares (TC multicorte), menor tiempo de adquisición de imagen, capacidad para secciones más finas, y cobertura más extensa del tórax .

En estudios prospectivos con series limitadas la sensibilidad y especificidad para vasos segmentarios o más centrales ha sido de alrededor del 90%, disminuyendo en vasos subsegmentarios, lo que únicamente tendrá trascendencia en TEP limitada a estos vasos, sin oclusiones más centrales. No se conoce la frecuencia real de esta situación, pero en los estudios publicados varía desde 6 a 22%. No obstante, en pacientes con angioTC negativa, no anticoagulados, se han observado durante el seguimiento recidivas inferiores al 2%, similares a las de la gammagrafía normal o a la arteriografía negativa, lo que parece restar trascendencia clínica a las TEP exclusivamente subsegmentarias. La angioTC ha resultado tener una concor-

dancia interobservador sustancialmente superior, mayor especificidad, y la ventaja adicional de poder facilitar un diagnóstico alternativo en muchos casos.

Resonancia magnética (MR) (intensificada con medio de contraste)

Cuando la ecografía es equívoca, la flebografía con resonancia magnética (MR, magnetic resonance) y gadolinio es una modalidad de imágenes excelente para el diagnóstico de trombosis venosa profunda. La resonancia magnética nuclear se considerará ante la sospecha de una trombosis venosa profunda en pacientes con insuficiencia renal o alergia al medio de contraste. La angiografía pulmonar con resonancia magnética detecta embolia pulmonar proximal de gran tamaño pero no es fiable para la embolia pulmonar segmentaria y subsegmentaria más pequeña.

A pesar que las posibilidades de esta técnica en la enfermedad tromboembólica son prometedoras se han realizado pocos ensayos clínicos y con un número muy limitado de pacientes. Un punto de vista atractivo en estas técnicas es la posibilidad de realización en una exploración conjunta la angiografía pulmonar y la flebografía de miembros inferiores, eliminando la necesidad de exploraciones adicionales. Por supuesto que esta estrategia, que no podría ser llevada a cabo por muchos de nuestros hospitales debido a que la técnica no es accesible a todos los pacientes, tendría que pasar un análisis de coste-eficacia para poder ser recomendada en la práctica clínica. Otra hipotética ventaja es la obtención mediante RNM de imágenes de la perfusión pulmonar, que en defectos de pequeños vasos subsegmentarios pasarían desapercibidos en la realización de la angiografía y del angio-TAC. La técnica de RNM utilizando el gadolinio ha sido la más evaluada en el diagnóstico del TEP.

Arteriografía pulmonar

Es la técnica más adecuada para el diagnóstico definitivo de la TEP. Está indicada cuando hay discrepancia entre el grado de sospecha clínica y el resultado de otras técnicas no invasivas como la gammagrafía de ventilación-perfusión, el angio-TAC o la ecografía de miembros inferiores. Consiste en la visualización radiográfica del árbol vascular del pulmón tras la inyección de contraste intravenoso. Los medios de contrastes utilizados son no iónicos e hiposmolares. La angiografía pulmonar puede realizarse con película radiográfica convencional o con la técnica de sustracción digital (angiografía de sustracción digital, ASD). La ventaja principal de la ASD consiste en la eliminación de la superposición de otras estructuras, lo que posibilita una mejor observación de los vasos sanguíneos pulmonares. Además permite reducir hasta en un 25% el volumen de material de contraste necesario para obtener imágenes óptimas, es más

barata, el tiempo empleado es menor y presenta resultados comparables, e incluso superiores a los de la angiografía convencional. El signo por excelencia para el diagnóstico de TEP es el defecto de llenado interpretado como la radiolucencia intraluminal persistente, central o marginal, sin obstrucción completa del flujo sanguíneo o como un borde residual de radiolucencia intraluminal en presencia de una obstrucción completa del flujo sanguíneo en dirección distal. Los signos secundarios deben interpretarse con cautela ante las numerosas enfermedades que pueden afectar a la circulación y asociarse con perfusión arterial pulmonar no uniforme. [6]

Ecocardiografía

La ecocardiografía no es un estudio de imágenes diagnósticas fiable en la embolia pulmonar aguda, ya que la mayoría de los individuos con embolia pulmonar tiene ecocardiogramas normales. Sin embargo, el estudio es una herramienta diagnóstica de gran utilidad para detectar trastornos que semejan la embolia pulmonar, por ejemplo, infarto miocárdico agudo, taponamiento pericárdico o disección de la aorta.

La ecocardiografía transtorácica raras veces permite obtener imágenes directas de trombos. El signo indirecto mejor conocido de la embolia pulmonar en la ecocardiografía transtorácica es el signo de McConnell que se caracteriza por la hipocinesia de la pared libre del ventrículo derecho con el movimiento normal del ápice del ventrículo derecho.

Se considerará la ecocardiografía transesofágica cuando no se disponga de los recursos para la CT o bien cuando un paciente tenga insuficiencia renal o alergia grave al medio de contraste que impida su administración pese a la medicación preliminar con dosis elevadas de esteroides. Esta modalidad de imágenes permite visualizar directamente la embolia pulmonar proximal de gran tamaño[7]

En el análisis de gases en sangre, se considera a la hipoxemia un hallazgo típico de la EP aguda, pero hasta un 40% de los pacientes tienen una saturación arterial de oxígeno normal y un 20%, un gradiente de oxígeno alveolar-arterial normal. Con Frecuencia también hay hipocapnia. Los cambios electrocardiográficos indicativos de sobrecarga del VD, tales como inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, un patrón QR en V1, patrón S1Q3T3 y bloqueo incompleto o completo de la rama derecha del haz, pueden ser de utilidad. Estos cambios electrocardiográficos se encuentran normalmente en casos más graves de EP; en casos más leves, la única anomalía puede ser taquicardia sinusal, hallada en un 40% de los pacientes. Finalmente, puede haber una asociación de arritmias auriculares, más frecuentemente fibrilación auricular, con la EP aguda [8]

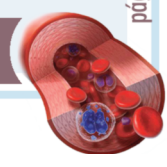
Estrategia diagnóstica

Se necesita una estrategia diagnóstica integrada en la que exista la sospecha clínica de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. En los individuos con muy pocas probabilidades clínicas de padecer TEV o con una probabilidad clínica reducida o moderada de padecer EP, se puede utilizar la concentración de dímero D para establecer si se necesitan más estudios de imágenes. Estudios de imágenes útiles para el diagnóstico de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar.

La búsqueda del diagnóstico de TEV tiene 3.000 años, seguirán desarrollándose pruebas diagnósticas cada vez más confiables, sólo en los últimos 70-80 años se pudo obtener imágenes directas del coágulo gracias a imágenes de alta resolución, que han demostrado conceptos clínicos y patológicos inadecuados. Tal vez a futuro estudios genéticos no lleven a una mejor evaluación, a un mejor diagnóstico, tratamiento y profilaxis del tromboembolismo venoso.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Lawrence R. American Roentgen Ray Society, October 2013
2.- Kearon C. Diagnosis of suspected venous thromboembolism. Hematology 2016
3.- NICE 2012. Última actualización: noviembre de 2015. Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y manejo.
4.- Harrison Manual of Medicine. 19 edición. 2016.
5.- Goodacre S, A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging.2005
6.- Harrison. Manual of Medicine. 18 edición. 2014
7.- RO Candelera, DG Vergara - Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y tratamiento. Neumosur.
8.- ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda / Rev Esp Cardiol. 2015;68(1):64.e1-e45
8.- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. Chest 1991;100:598-603.
9.- Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2008;358: 1037-52.
10.- Wittram C, Waltman AC, Shepard JA, Halpern E, Goodman LR. Discordance between CT and angiography in the PIOPED II study. Radiology 2007;242:883-9.
11.- Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A, Kjeldstrøm M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD004002.



2.- Algoritmo diagnostico terapeutico. Modelos de estratificion clínica

2.1 Tromboembolia pulmonar de alto riesgo (masiva)

Dra. María Inés Marulanda Médico Internista

Tradicionalmente la condición de gravedad de la tromboembolia pulmonar (TEP) se asoció a la magnitud del compromiso anatómico, de tal manera que la TEP anatómica o radiológicamente masiva(obstrucción mayor de 50% de los vasos pulmonares o de dos o más arterias lobares se asumió como un cuadro de similar gravedad al TEP con compromiso hemodinámico. En realidad la gravedad de los pacientes con TEP depende de la clínica y no exclusivamente de la extensión del compromiso radiológico o anatómico. El principal criterio para calificar un TEP como masivo es la hipotensión arterial sistémica, sin embargo, hay excepciones por lo cual un paciente con TEP masiva puede presentarse sin compromiso hemodinámico. El impacto clínico y los resultados dependen no solamente del tamaño del émbolo o de la carga embolica, sino también del estado cardio-pulmonar basal del paciente.

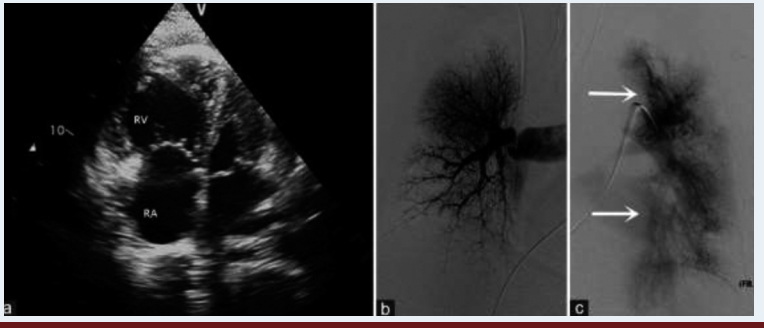
En los casos fatales, la mayoría de las muertes se producen dentro de la primera hora de la presentación clínica y las TEP anatómicamente masivos son responsables de solamente la mitad de estos casos.

La TEP se mantiene con una mortalidad y morbilidad asociada muy elevada a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento. La mortalidad varía ampliamente dependiendo de la gravedad clínica de la embolia y está en rangos de menos de 1% hasta más de 50% en los casos más graves. La TEP masiva está asociada a un peor pronóstico y a tasas de mortalidad de hasta 65% en la fase aguda[1]. La mayoría de las muertes secundarias a la TEP se deben a falla cardiaca refractaria y no a insuficiencia respiratoria. La presencia de disfunción o falla ventricular derecha secundaria a una sobrecarga aguda de presión, es el elemento fisiopatológico más importante para definir la gravedad de los pacientes y el pronóstico clínico a corto plazo.

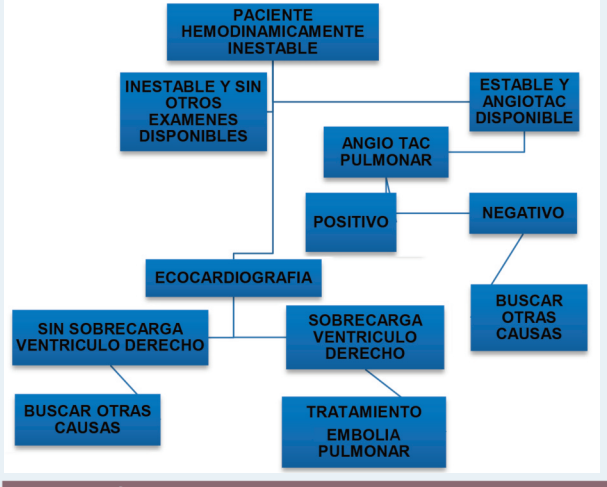
El grado de disfunción ventricular derecha está directamente relacionado con el tamaño del émbolo y la magnitud de la obstrucción vascular, sin embargo, existen otros elementos que se deben tomar en cuenta, como la disfunción miocárdica persistente, vasoconstricción pulmonar, grado de activación de las plaquetas y, fundamentalmente, enfermedades cardiacas o pulmonares pre-existentes que pueden exagerar el impacto de la embolia. Actualmente se sugiere usar los términos: "TEP de alto riesgo" (masiva) y "no alto riesgo" (que incluye TEP no masiva y submasiva). Según esta clasificación, la TEP de alto

riesgo incluye los cuadros más graves (hipotensión y shock) que reúnen aproximadamente 5% de todos los casos de TEP y se asocia a un elevado riesgo de mortalidad intrahospitalaria, principalmente dentro de las primeras horas de admisión.

La TEP masiva se define como la TEP aguda con hipotensión sostenida (PAS <90 mmHg) durante al menos 15 min o que requiera soporte inotrópico, que no sea secundario a otra causa además de la TEP, como arritmias, hipovolemia, sepsis o disfunción ventricular izquierda, ausencia de pulso o bradicardia profunda persistente: frecuencia cardiaca <40 lpm con signos y síntomas de shock. Los pacientes con TEP masiva requieren una permeabilización inmediata, ya sea farmacológica o mecánica de las arterias pulmonares ocluidas

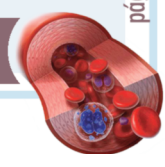


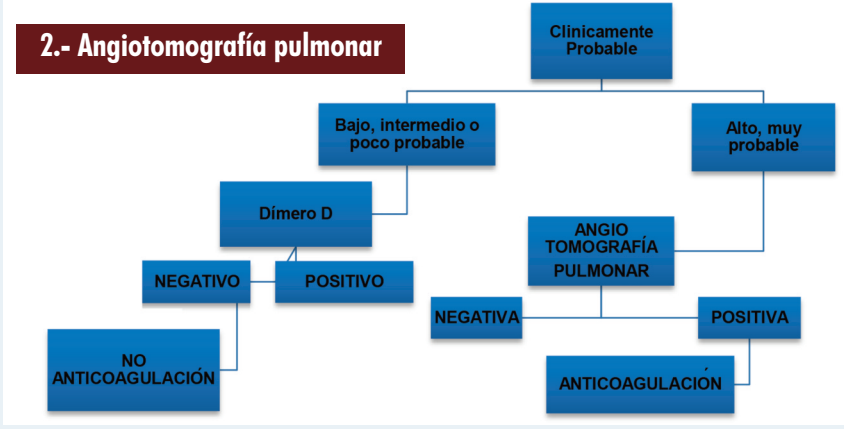
Ecocardiograma Transesofágico: imagen antes de la trombolisis (a) y angiografía pulmonar: pulmón derecho (b), pulmón izquierdo (c). Se observa agrandamiento significativo de Aurícula y ventrículo derecho y la angiografía demuestra múltiples defectos de llenado en la arteria pulmonar a nivel del lóbulo superior y segmento inferior lingular en el pulmón derecho.

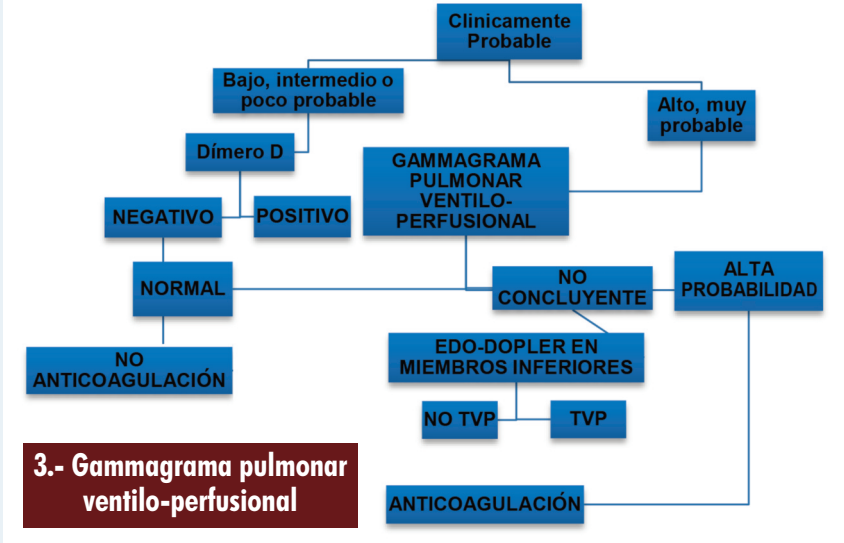


ALGORITMO DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICO

1.- Abordaje hemodinámico







Índice de severidad de la Embolia Pulmonar (PESI)

Ante un paciente con diagnostico presuntivo de embolia pulmonar, PESI puede ser utilizado para determinar la mortalidad y morbilidad a largo plazo. Ante una determinacion de muy bajo riesgo (Score <65), todos los estudios muestran una mortalidad a 30 dias <2 %. En la validación, bajo riesgo (Clase I y II) tuvieron una mortalidad a 90 dias de 1.1%, pudiendo ser tratados como pacientes ambulatorios.

PESI es una herramienta de estratificacion de riesgo que ha sido externamente validada para determinar la

mortalidad y evolución clinica de los pacientes con diagnóstico reciente de embolia pulmonar.

En el caso de pacientes con falla renal severa o multiples comorbilidades, el juicio clínico pesa mas que PESI, ya que estos pacientes fueron excluidos en la validación del estudio.

La utilidad de PESI se detalla a continuacion:

1) Determina el riesgo de mortalidad y severidad de complicaciones
2) No requiere variables de laboratorio
3) Es una ayuda para tomar una decisión pero no la reemplaza. El juicio clínico es la prioridad.
4) Determina la severidad clínica y puede influenciar en la decisión del tratamiento y manejo de la embolia pulmonar
5) Pacientes Clase I y II pueden ser tratados seguramente de forma ambulatoria.
6) Pacientes en los otros estadíos pueden ser considerados de alto riesgo y se benefician de tratamiento intensivo.

La situación social debe ser considerada a la hora de decidir el manejo ambulatorio considerando la apropiada administración de anticoagulantes. En vista de la baja mortalidad del EP de bajo riesgo, el tratamiento ambulatorio porporciona un considerable ahorro en gastos de hospitalización (4.500$ por cada hospitalización en USA) habiendo sido demostrado exitosa evolución ambulatoria en el manejo de pacientes Clase I y II.

Manejo de los pacientes

1) Si el paciente es considerado muy bajo (< 65) o bajo riesgo (66-85) por la escala de PESI, tiene bajo riesgo de morbilidad severa o mortalidad.
   Se puede considerar el tratamiento ambulatorio si es lo apropiado clinicamente y los factores sociales los permiten.
2) Si el paciente es considerado de riesgo intermedio (86-105), alto riesgo (106-125) o muy alto riesgo (>125) por la escala de PESI, tiene riesgo de morbilidad severa y alta mortalidad, se debe considerar tratamiento en cuidados intensivos.

Acciones críticas

1) PESI es solo una escala de estratificación de riesgo de la embolia pulmonar luego que el diagnóstico es realizado.
2) Hallazgos clínicos que pueden orientar hacia EP clínicamente significativo no pueden ser pasados por alto en el marco de un PESI bajo.
3) Patologias adicionales que pueden ocasionar aumento de la morbilidad y mortalidad no pueden ser olvidadas ante un PESI bajo.
4) La escala de PESI fue validada en pacientes tratados inicialmente con enoxaparina seguida de antagonistas de vitamina K.

Índice de severidad de la embolia pulmonar simplificado: (PESIs)

Predice la evolución a 30 dias de pacientes con embolia pulmonar con menos criterios que el PESI original.

Cuando usarla?

Ante un paciente con diagnóstico de embolia pulmonar el PESIs puede ser utilizado para determinar si es candidato a tratamiento ambulatorio. Para aquellos que son determinados de bajo riesgo (Score 0) el riesgo de mortalidad es 1.1%.

Ventajas y desventajas:

El PESIs fue diseñado para eliminar algunos elemetos mas complicados de determinar en el PESI original y es una excelente ayuda en la estratificación de riesgo de los pacientes con embolia pulmonar.

Porque Usarlo?

PESIs es una versión simplificada de PESI que es muy fácil de aplicar en pacientes diagnosticados con embolia pulmonar, tiene un major valor predictivo negativo, es muy sencilla y su uso es comparable en seguridad.

Pacientes determinados de bajo riesgo (0 puntos), tienen un 1.1% de riesgo de muerte y 1.5% de riesgo de tener embolismo pulmonar recurrente o sangramiento no fatal.

Puntos resaltantes

1) PESI y PESIs identifican seguramente pacientes de bajo riesgo.
2) Los pacientes de bajo riesgo en ambos índices tienen una mortalidad por todas las causas <1%.
3) PESIs puede clasificar erróneamente 15% de pacientes con baja mortalidad como de alto riesgo
4) La clasificación errónea por PESIs puede conducir a una hospitalización innecesaria.

Original (PESI) vs simplificado (PESIs) índice de severidad del Embolismo Pulmonar

VARIABLE	PESI ORIGINAL	PESI SIMPLIFICADO
Edad > 80 anos	Edad en años	1
Sexo masculino	+ 10	-
Historia de cáncer	+ 30	1
Historia de ins. cardíaca	+ 10	1
Historia EPOC	+ 10	1
Pulso > 110	+ 10	1
Presion arterial > 100	+30	1
Frec respiratoria > 30	+20	-
Temperatura < 36	+ 20	-
Alteración estado mental	+60	-
S 02 < 90%	+ 20	1

PESI ORIGINAL (PESI):

Un total de puntos se obtiene sumando la edad del paciente en años y los puntos de cada predictor cuando está presente.

Clases de riesgo: I y II (bajo riesgo),
Clase III,IV,y V (alto riesgo)
Clase I : < 65
Clase II: 66-85
Clase II: 86-105
Clase IV: 106-125
Clase V: > 125

PESI SIMPLIFICADO (PESIs):

Un total de puntos se obtiene sumando los puntuación de los predictores.

0: bajo riesgo
1 o mas : alto riesgo

Las celdas vacías indican que estas variables no están consideradas. Y las variables EPOC e IC se combinan en 1 sola categoría de Enfermedad cardiopulmonar.

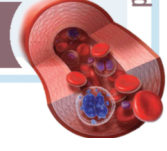
El diagnostico oportuno y adecuado es la mejor herramienta para disminuir la morbimortalidad por esta patología.

Consideraciones terapéuticas

Los pacientes con TEP masivo requieren una permeabilización inmediata, ya sea farmacológica o mecánica de las arterias pulmonares ocluidas. Las guías y consensos publicados recientemente, todavía favorecen la utilización de la trombolisis sistémica en la TEP masiva por sobre la trombectomía mecánica o embolectomía quirúrgica, herramientas igualmente útiles en caso de existir contraindicación absoluta y dependiendo de la experiencia del centro.

Trombolisis farmacológica

El efecto de los trombolíticos en la TEP ha sido evaluado en varios estudios controlados (RCT) sin embargo, solamente en 5 RCT se incluyeron pacientes con TEP masiva entre los sujetos estudiados. Sólo un estudio de estos últimos evaluó en forma exclusiva pacientes con TEP masiva, mostrando que 4/4 pacientes que recibieron terapia trombolítica sobrevivieron vs 4/0 de los que recibieron anticoagulación. Los trombolíticos favorecen la lisis de las moléculas de fibrina, a diferencia de la heparina que solamente produce una reducción pasiva del tamaño del trombo. Algunos estudios han mostrado en forma clara una rápida resolución de la obstrucción tromboembólica con la administración de trombolíticos, logrando de esta forma una mejoría más rápida de los parámetros hemodinámicos (elevación significativa del gasto cardiaco, disminución de la presión sistólica y media de arteria pulmonar) que con la administración de heparina sola. Existen riesgos potenciales al utilizar trombolíticos, pero los beneficios son claramente mayores, y entre estos se incluyen: la rápida resolución de los síntomas, estabilización de la función respiratoria y cardiovascular, disminución de la necesidad de soporte ventilatorio y de drogas vasopresoras, reducción del daño al ventrículo derecho, disminución de la recurrencia y un



incremento en la posibilidad de sobrevida. Los riesgos incluyen sangrados o hemorragias fatales, hemorragias intracerebrales y sangrados menores que pueden prolongar la hospitalización y requerir soporte transfusional. Cuando se utiliza trombolisis, se sugieren períodos cortos de infusión ,dos horas, por sobre las infusiones prolongadas sin embargo, no se demostraron diferencias en el resultado hemodinámico al final de las infusiones prolongadas. Todos los esquemas parecen ser al menos comparables en términos de eficacia, sin embargo, debería privilegiarse el uso de rt-PA por sobre las infusiones prolongadas de estreptoquinasa y uroquinasa. El beneficio hemodinámico que se alcanza con los trombolíticos a corto plazo, parece ser evidente solamente en los primeros días. Al finalizar la primera semana, no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con heparina vs alteplasa, en relación a modificaciones en el grado de obstrucción vascular y en las mediciones ecocardiográficas realizadas. El riesgo de hemorragia asociado a la trombolisis existe y es mayor en relación a las comorbilidades que presenta el paciente. El riesgo en datos acumulados de RCTs muestra 13% de sangrado mayor y 1,8% de hemorragia intracraneal o hemorragia fatal El riesgo de un sangrado mayor después de la trombolisis puede ser de hasta 4,2% cuando se realiza un diagnóstico no invasivo y hasta 14% después de un diagnóstico invasivo de TEP. Las contraindicaciones para la trombolisis suelen ser extrapoladas de datos obtenidos de estudios en pacientes con IAM con SEST. Al evaluar los posibles riesgos vs los potenciales beneficios de la trombolisis, es importante tener en cuenta la historia natural y el pronóstico de la TEP. De esta manera, la que sería una contraindicación absoluta de trombolisis en el infarto agudo al miocardio, puede ser solamente relativa en un paciente con TEP masiva potencialmente fatal. En resumen, la trombolisis es el tratamiento de primera línea en los pacientes con TEP que se presentan con clínica de shock cardiogénico o hipotensión arterial persistente. El uso de trombolisis debe ser considerado en forma individual en los pacientes con riesgo intermedio y no debe utilizarse en pacientes de bajo riesgo.

Terapias realizadas mediante catéteres

Los objetivos de la terapia realizada por catéter son: producir una rápida reducción de la presión de arteria pulmonar, de la sobrecarga del VD y de la hipertensión pulmonar, mejorar la perfusión sistémica y facilitar la recuperación del VD. Las terapias realizadas por catéter son comparables a la trombolisis farmacológica sistémica en cuanto a efectividad y seguridad. Esta terapia puede realizarse como tratamiento de primera línea en centros seleccionados con experiencia en estos procedimientos y no solamente como terapia primaria en pacientes con contraindicación de trombolisis o como terapia de rescate,

cuando la trombolisis falla en lograr mejoría hemodinámica en el cuadro agudo. Así, en ciertos pacientes con TEP masiva, la trombolisis no puede ser realizada por diferentes motivos: a) contraindicación absoluta de trombolíticos; b) alto riesgo de hemorragia; c) la embolectomía quirúrgica no está disponible o está contraindicada y d) cuando por el estado de gravedad del paciente, no existe tiempo suficiente para esperar el efecto de la trombolisis. En estos pacientes, las terapias realizadas por catéter son útiles para revertir la falla ventricular derecha, sin la exposición a la trombolisis farmacológica ni a la circulación extracorpórea en el caso de la embolectomía quirúrgica. Estas terapias se pueden implementar rápidamente y con más facilidad que la embolectomía quirúrgica.

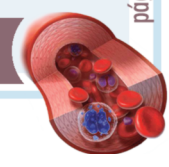
Existen tres tipos de intervenciones que se pueden realizar a través del catéter:

a) Aspiración de los trombos: la aspiración sostenida en la punta del catéter permite sostener el embolo mientras es removido habitualmente por una venotomía.
b) Fragmentación: se realiza por catéteres simples de angiografía, guías, balones de angioplastia que utiliza un impulsor para homogeneizar el trombo.
c) Trombectomía a través de catéteres que utilizan un "jet" de solución salina a alta velocidad para crear un efecto Venturi que fragmenta los trombos y luego los aspira.

Ninguna de las técnicas ha probado ser mejor que la otra y deben realizarse solamente en las arterias principales, ya que el beneficio que se obtiene en las arterias de menor calibre es escaso y el riesgo de lesión y perforación es mayor.

La fragmentación es la técnica más utilizada en los estudios reportados: en hasta 60% de los casos se utiliza en forma complementaria la trombolisis local. El procedimiento debe ser finalizado tan pronto como se consiga mejoría hemodinámica, independientemente del resultado angiográfico, ya que cambios modestos en la angiografía pueden lograr una notable mejoría hemodinámica. Se puede lograr mejoría clínica relevante sin necesidad de obtener una completa repermeabilización, esto porque mejorías parciales del flujo pueden ser suficientes para incrementar el gasto cardiaco y revertir el compromiso hemodinámico.

Trombolisis por catéter: Después de la fragmentación mecánica, una mayor superficie del trombo queda expuesta al trombolítico por lo que se necesita una menor dosis del fármaco para obtener lisis efectiva. Los datos acumulados en pequeños estudios muestran que la fragmentación puede lograr mejoría hemodinámica en hasta 95% de los pacientes cuando se utilizan en conjunto con trombolíticos locales. La administración del agente trombolítico en la arteria pulmonar, directamente concentrado en el émbolo, permite disminuir la dosis del fármaco y de esta manera



reducir los eventuales efectos adversos, permitiendo acelerar la lisis de los coágulos y la reperfusión de las arterias pulmonares. La técnica requiere posicionar el catéter junto o mejor dentro del trombo, inyección de un bolo de 200.000-500.000 UI de uroquinasa, fragmentación mecánica con catéter y finalmente con el catéter posicionado en el segmento arterial más obstruido, infusión de uroquinasa 100.000 IU/h por 12 a 24 h, algunos autores mantienen anticoagulación con heparina en forma simultánea a la trombolisis. Otros esquemas utilizan 10 mg de rt-PA seguido por una infusión de 20 mg/h en 2 h.

Embolectomía quirúrgica: En pacientes con TEP masivo la embolectomía quirúrgica es una estrategia de rescate efectiva cuando hay contraindicación para la trombolisis, como terapia cuando la respuesta a la trombolisis es desfavorable, existe presencia de foramen oval permeable o trombo intracardiaco, además en presencia de shock que puede causar la muerte antes que la trombolisis pueda ser efectiva. Durante mucho tiempo fue considerada solamente como una terapia de rescate por los pocos y desalentadores datos de su seguridad y eficacia, series antiguas registraban una mortalidad entre 20 y 30%. Existen reportes recientes de su uso en varios centros, con resultados prometedores que muestran mortalidad tan baja como 6-8% a los 30 días, y sobrevida de 96% a los 4 años y de 83,5% a los 10 años. La trombolisis sistémica no es una contraindicación para la cirugía, sin embargo, pueden presentarse sangrados mayores a los habituales.

Filtro de vena cava inferior: En la TEP los filtros de vena cava inferior (FVCI) pueden ser utilizados cuando existe contraindicación para anticoagulación por un riesgo significativo de hemorragia o como terapia coadyuvante al tratamiento anticoagulante en pacientes seleccionados. No existe certeza acerca del beneficio de los FVCI en los pacientes con TEP masiva como terapia coadyuvante a la trombolisis y anticoagulación. En el registro ICOPER, la inserción de FVCI en los pacientes con TEP y compromiso hemodinámico se asocia a reducción de recurrencia precoz y de muerte. La recomendación contra la inserción de FVCI en los pacientes con TEP masiva no se aplica al grupo de pacientes con compromiso hemodinámico. Así, una adecuada clasificación y estratificación del riesgo nos permite en ciertos casos el empleo de terapia trombolítica, siempre evaluando riesgo vs beneficio; pensamos que el desarrollo y creciente empleo de variadas técnicas de radiología intervencional permitirá en breve plazo definir su preciso rol en el manejo de esta severa complicación.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Uresandi, F.; Monreal, M. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Arch Bronconeumol 2013;49:534-47-Vol 49 No 12

2.- Jaff, M. ;Mc Murthy, S. et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2011;123:1788-1830

3.- Xu M, Shi CM, Li J, Wang J, Guo XY. Massive Pulmonary Embolism in Recovery Period of General Anesthesia: Rapid Diagnosis and Successful Rescue by the Guidance of Transthoracic Echocardiography. Chin Med J 2017;130:245-6

4.- Piazza G, Hohlfelder B, A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Aug 24;8(10):1382-92.

5.- Anezur,R.;Zahi,S. Right lung exclusion in massive pulmonary thromboembolism. J Bras Pneumol. 2015 Sep-Oct; 41(5): 486

6.- Yakar A.; Yakar,F.; et al Fatal pulmonary thromboembolism Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016, 20 N.7: 1323-1326

7.- Pillarisetti,J.; Gupta,K. Massive Pulmonary Embolism With Shock: Role of Thrombolysis Using Central Venous Access. J Invasice Cardiol 2012;24(12):E321-E324

8.- Mercado,M. Aizman,A. Controversies in massive pulmonary embolism. Rev. méd. Chile vol.141 no.4 Santiago Apr. 2013

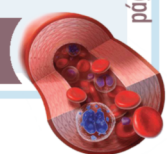
9.- Mercel, R.; Bowel,J. All contraindications to thrombolysis for life-threatening pulmonary embolus should be considered relative. BMJ Case Reports 2013

10.- Pellicia,F.; Schiariti,M. et al Treatment of Acute Pulmonary Embolism: Update on Newer Pharmacologic and Interventional Strategies. Biomed Res Int. 2014; 2014: 410341

11.- Shafik, A.;Loddy, H. et al Is the Pulmonary Embolism Severity Index Being Routinely Used in Clinical Practice? Thrombosis. 2015; 2015: 175357.

12.- Tamizifar,B.; Fereyduni,F. et al Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The "Simplified Revised Geneva Score," the "Original PESI," and the "Simplified PESI" Adv Biomed Res. 2016; 5: 137

13.- Jimenez,D. et al Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism Arch Intern Med. 2010;170(15):1383-1389



2.- Algoritmo diagnóstico y terapéutico. Modelos de estratifición clínica

2.2 Embarazo

Dra. Carla Elizabeth Lozada Sánchez Médico Internista

La gestación, es un estado pro-trombótico debido a las modificaciones fisiológicas que se suceden en este período sobre los factores de la coagulación y los sistemas fibrinolíticos. La incidencia de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) en el embarazo se incrementa aproximadamente de 5 a 10 veces más en comparación con no embarazadas. Se estima que la ETEV complica entre 0,76 y 1,7 de cada 1.000 embarazos[1,2,3,4].

La evidencia más reciente sugiere que el riesgo de ETEV se distribuye uniformemente a lo largo de los tres trimestres, y el periodo de mayor riesgo está en las primeras 6 semanas del puerperio, aproximadamente 80% de los eventos se producen en las primeras 3 semanas del posparto. Adicionalmente, la cesárea implica un riesgo entre cinco y nueve veces superior al parto vaginal[1,3,5].

El 75-80% de los casos de embarazo asociado a tromboembolismo venoso son causados por trombosis venosa profunda y 20-25% son causados por embolìa pulmonar[1,2,3].

Por otra parte, la ETEV asociada al embarazo puede constituir la primera manifestación de un estado trombofílico, responsable no sólo de la complicación trombótica, sino también de otras tales como abortos, preeclampsia o restricción del crecimiento intrauterino [1,2].

Más de la mitad de las muertes provocadas por una embolia pulmonar durante el embarazo son de origen trombótico; estimándose que más de 90% de todos los émbolos pulmonares se originan en una trombosis venosa profunda (TVP). Las pacientes con TVP no tratada muestran una incidencia de tromboembolia pulmonar (TEP) de 15 a 25% con una mortalidad asociada de 12 a 15%.

De tal manera que la prevalencia y la severidad de esta condición durante el embarazo y el puerperio requieren de consideraciones especiales en su manejo y tratamiento [5].

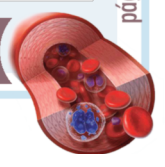
El Dr. Javier Góngora Rodríguez del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves en Granada clasifica a los factores de riesgo como preexistentes y transitorios (Tabla 1) y los divide en tres grupos: alto, medio y bajo riesgo, estableciendo para cada uno de ellos distintas medidas preventivas (Tabla 2) [6].

Tabla 1	
Factores de riesgo pre existentes	Factores de riesgo transitorios
ETEV previa.	Médicos:
-Trombofilia (congénita, adquirida).	· Preeclampsia.
-Comorbilidad:	· Deshidratación.
· Enf. cardiaca, pulmonar.	· Hiperémesis.
· Síndrome nefrótico.	· SHO.
· Paraplejia.	· Infección severa (pielonefritis).
· Drepanocitosis.	-Parto:
· Enfermedades inflamatorias.	*Parto prolongado.
· Trast. mieloproliferativos (TE, PV).	*Instrumental.
· IMC > 30 kg/m2.	*Inmovilización.
-Edad: > 35 años.	-Hemorragia excesiva.
-Paridad: > 4 partos.	-Procedimiento quirúrgico
-Grandes venas varicosas.	

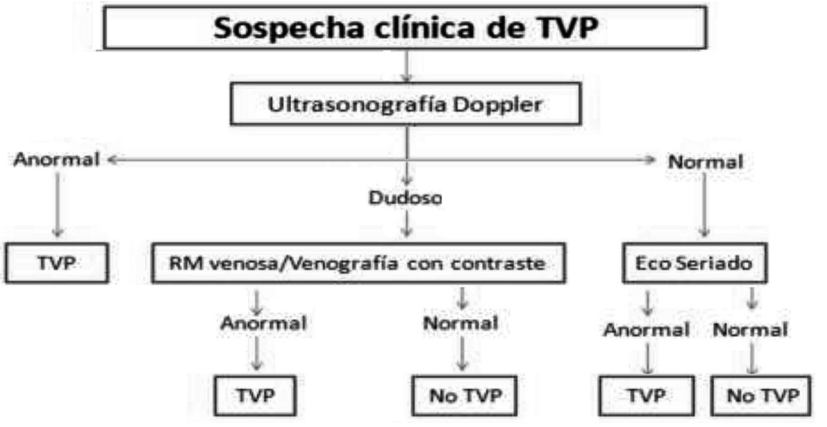
Dr. Javier Góngora Rodríguez / Dra. Mar Sánchez Gila, ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO. PROFILAXIS. 2012

Tabla 2		
RIESGO	FACTORES DE RIESGO	PREVENCIÓN
ALTO	Pacientes con: 1. ETEV recidivante (>1) o 2. ETEV por estrógenos o 3. Un episodio ETV previo + trombofilia o historia familiar	Profilaxis con HBPM previo al embarazo hasta las 6 semanas de puerperio.Uso de medias de compresión en embarazo y puerperio.
MEDIO	Pacientes con: 1. _ 3 FR distintos a los de alto riesgo. 2. _ 2 FR distintos a los de alto riesgo y el paciente es ingresado	Considerar profilaxis con HBPM previo al embarazo. Mantener profilaxis en los primeros 7 días postparto (más si los FR persisten) Considerar medias de compresión durante el embarazo y puerperio.
BAJO	Pacientes con _ 2 FR	Se recomienda movilización precoz y prevención de la deshidratación.

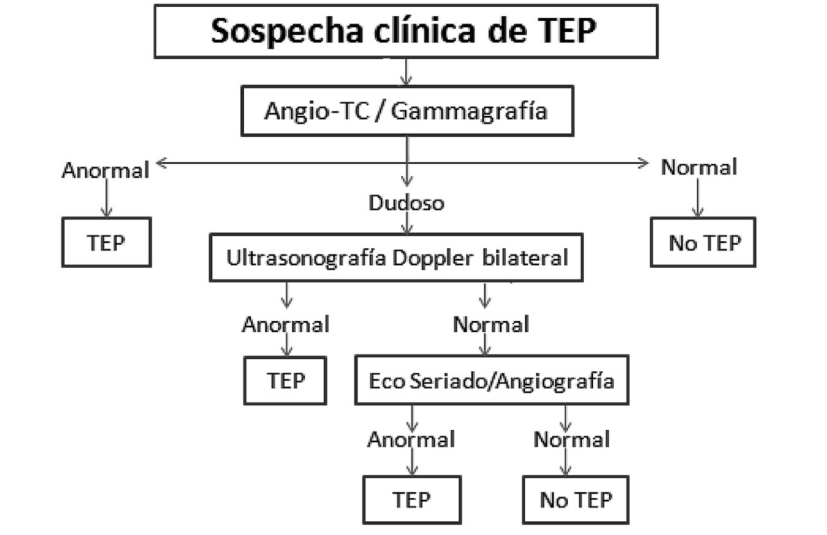
Dr. Javier Góngora Rodríguez / Dra. Mar Sánchez Gila, ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN EL EMBARAZO Y PUERPERIO. PROFILAXIS. 2012



DIAGNÓSTICO



Algoritmo diagnóstico de TVP [6,7]



Algoritmo diagnostico de TEP [6,7]

TRATAMIENTO

Se basa en el uso de fármacos anticoagulantes, y debe iniciarse ante la sospecha clínica de ETEV hasta que el resultado de las pruebas complementarias excluya el diagnóstico[13,15]. Se distinguen diferentes fármacos anticoagulantes:

1. Heparina de bajo peso molecular

(HBPM) y heparina no fraccionada (HNF):

HBPM: Enoxaparina:
1 mg/kg/12 horas.
Dalteparina:
100 UI/kg/12 horas.
Tinzaparina:
175 UI/kg/24 horas.

Las dosis se reajustan a lo largo del embarazo en función de la ganancia ponderal. El tratamiento se mantiene durante todo el embarazo y las 6 semanas de puerperio. En caso de pesos extremos o pacientes de riesgo muy alto, se ajustará según los niveles de antifactor Xa a las 3-4 horas de la dosis matutina (objetivo: niveles entre 0.5-1.2 UI/ml).

HNF: Se administra una dosis de carga inicial de 5.000 UI, seguido de infusión continua de 1.000-2.000 UI/hora.

Requiere controles de coagulación seriados:

TTPA a las 6 horas de la carga inicial. Después 1 vez al día.

Ajuste de dosis para obtener rango terapéutico ya en las primeras 24 horas: TTPA paciente / TTPA control = 1.5-2.5

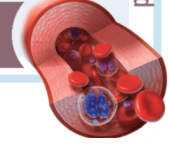
Si se hace control mediante determinación de niveles de antifactor Xa, deben estar entre 0.35-0.70 UI/ml

2. Anticoagulantes orales: Se contraindica su uso durante el embarazo, principalmente en el primer trimestre por su efecto teratogénico.
3. Agentes trombolíticos: estreptocinasa, anistreplasa, uroquinasa y derivados, activador tisular del plasminógeno (alteplasa), reteplasa, etc. Contraindicación relativa en el embarazo y parto; indicados en pacientes con hipotensión grave o shock.
4. Fondaparinux. Relacionado químicamente con la HBPM, cuya principal ventaja es el menor riesgo de trombocitopenia. Debido a la existencia de pocos estudios durante el embarazo, se debe evitar su uso. Hasta un 10% de paso trasplacentario.
5. Anticoagulantes Orales Directos (AOD): Inhibidores de trombina o del Factor Xa . Traspasan la placenta, están contraindicados en el embarazo.

Además del empleo de fármacos, otros dispositivos son utilizados para evitar el TEP en determinadas situaciones especiales, como son los filtros de Vena Cava, aunque conlleva a un riesgo incrementado este procedimiento en la gestación.

Además es necesario el estudio de los parámetros sanguíneos en la paciente previo al inicio del tratamiento y durante el seguimiento (no es necesario en tratamientos con HBPM): Previos al inicio del tratamiento: Hemograma y fórmula, bioquímica, pruebas de coagulación, perfiles hepático y renal.

Seguimiento: Recuentos plaquetarios seriados: primero entre el 7º-9º día tras el inicio, y luego de forma mensual. Descartar la trombopenia inducida por Heparina. [6,7,8]



PROFILAXIS

Uno de los datos más importantes de cara a la profilaxis es la existencia en la historia clínica de algún episodio de ETEV y su asociación a trombofilia, coexistencia con factores de riesgo transitorios, entre otros. Las dosis profilácticas corresponde al siguiente esquema: [6]

HBPM	PESO < 50 KG	PESO 50-90 KG	PESO > 90KG
ENOXAPARINA	20	40	40 mg cada 12 h
DALTEPARINA	2.500	5000	5000 Ul cada 12 h
TINZAPARINA	3500	4500	4500 Ul cada 12 h

BIBLIOGRAFÍA

1. Laith Alshawabkeh, MD, MSC,a,b Katherine E. Economy, MD, MPH,c Anne Marie Valente, MDa,b. Anticoagulation During Pregnancy. Evolving Strategies With a Focus on Mechanical Valves. Journal of the Ame rican College of Cardiology. 2016; 68:1804–13
2. James AH, Konkle BA, Bauer KA. Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy in patients with hereditary antithrombin deficiency. International Journal of Women's Health. 2013; 5:233– 241.
3. Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK, et al. Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. Obstet Gynecol 2014;123:987-96.
4. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al., for the ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). Circulation 2015;132:132–42.
5. Mejia Monroy A, Martínz Restrepo A, Montes de Oca D, Bolatti H, Escobar Vidarte M. Enfermedad Tromboembólica Venosa y Embarazo. FLASOG, GC;2014:1
6. Góngora Rodríguez J, Sánchez Gila M. Enfermedad Tromboembólica en el Embarazo y Puerperio. Profilaxis. Clases de Residentes 2012. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. 2012; 1-20
7. Tan M, Huisman MV. The diagnostic management of acute venous thromboembolism during pregnancy: recent advancements and unresolvedissues. Thromb Res. 2011 Feb;127 Suppl 3:S13-6.
8. Berresheim M, Wilkie J, Nerenberg KA, et al. A case series of LMWH use in pregnancy: should trough anti-Xa levels guide dosing? Thromb Res. 2014;134:1234–40.

Tratamiento de la ETEV.

1.- Revisión de las Guías

1.1 Paciente de alto riesgo

Tratamiento trombolìtico, tratamiento mecànico, embolectoma quirùrgica, filtros de vena cava

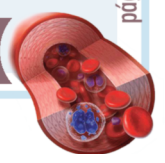
Dra. Maritza Duran Castillo Médico Internista

En esta sección revisaremos, el tratamiento inicial de aquellos pacientes definidos como de alto riesgo, en el caso de la TVP y de la embolia pulmonar aguda.

Trombolisis sistémica como tratamiento para TVP aguda:

En la gran mayoría de los pacientes con TVP la anticoagulación es suficiente como tratamiento y es preferida a la trombolisis. Merece consideración como paciente de alto riesgo, en el caso de la TVP, el paciente con Flegmasia cerulea dolens (FCD), y trombosis ileofemoral masiva. El riesgo de esta condición es la posibilidad de evolucionar a gangrena venosa. Sucede como consecuencia de una trombosis masiva, aguda, que obstruye el drenaje venoso de la extremidad. El paciente presenta dolor de aparición súbita, edema, cianosis, gangrena venosa y síndrome compartamental que va a deteriorar el flujo arterial y puede llevar a la pérdida del miembro o incluso a la muerte por shock. Esta condición es mas común en mujeres en la quinta a sexta década. El cáncer es el factor disparador mas frecuente, aunque también se asocia a trombofilias heredadas, cirugía, trauma, inserción de filtro de vena cava y embarazo [1]. Estos pacientes deben ser tratados de manera mas agresiva con trombolisis y/o trombectomía. Mientras se decide el realizar alguno de estos procedimientos, se debe iniciar anticoagulación con HNF vía endovenosa que permitirá luego su descontinuación inmediata en el momento que se decide realizar la trombolisis o trombectomía. Posterior a esto la selección del anticoagulante para continuar el tratamiento, se hará de manera individualizada.

El síndrome postflebítico (SPF) es la complicación mas comun, a largo plazo de la TVP, afectará a un 30-50% de los pacientes durante los primeros 2 años posteriores al evento trombótico. Tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida y las opciones de tratamiento son limitadas por lo que estrategias destinadas a su prevención son importantes y en este contexto se han evaluado la trombolisis y la trombolisis dirigida por cateter (TDC).



La evidencia revisada, en un metaanálisis de 12 estudios, sugiere que la trombolisis sistémica, disminuye en un tercio el síndrome postflebítico (SPF) pero a expensas de una duplicación del riesgo de sangrado. No ha habido comparaciones entre los diversos agentes trombolíticos, pero el uso de infusiones de estreptoquinasa en los primeros estudios, se asoció a altas tasas de sangrado.

A parte de la FCD, en el AT9 se considera que los pacientes que se pudieran beneficiar de trombolisis sistémica son aquellos con:

1. TVP ileofemoral
2. Síntomas por <14 días
3. Buen estado funcional
4. Expectativa de vida igual o mayor a un año
5. Bajo riesgo de sangrado. (ver tabla anexa)

Se destaca además, que no tengan acceso a trombolisis dirigida por cateter, que para ellos sea importante la prevención del SPF y poco importante la complejidad, costo y riesgo de sangrado. [2]

De todos modos el balance riesgo beneficio es incierto, por lo que consideran que la terapia anticoagulante sola es una alternativa aceptable a la trombolisis en todos los pacientes con TVP aguda que no tengan gangrena venosa.

Trombolisis dirigida por cateter para TVP de la pierna:

Implica la inserción de un cateter periférico, a través de la vena poplítea, avanzando directamente dentro del vaso donde esté presente el trombo. A través del cateter se infunde directamente sobre el coágulo bajas dosis del trombolítico. Para la fecha del AT9, existía un solo estudio pequeño, que comparaba los efectos de la Trombolisis dirigida por cateter (TDC) y otro mas grande el Catheter-Directed Venous Thrombolysis in Acute Ileofemoral Vein Thrombosis (CAVENT). Este estudio reportó que la TDC reduce el SPF, no altera la calidad de vida y parece ser costo-efectivo. Un análisis retrospectivo que incluyó 3649 pacientes, encontró que la TDC se asocia con el doble de riesgo de transfusiones,tres veces de sangrado intracraneal, 1,5 veces mas riesgo de EP y 2 veces mas riesgo de inserción de filtro de vena cava inferior. No fueron reportados pronósticos a largo plazo ni el SPF.

Otro estudio prospectivo, realizado en un solo centro, encontró que la TDC asistida por ultrasonido en 87 pacientes con trombosis aguda ileo femoral, alcanzó altas tasas de permeabilidad, fue raramente asociada con sangrado y solo el 6% de los pacientes tuvieron SPF al año.

A pesar de esa evidencia en el AT10, se mantiene la recomendación previa del AT9, del uso de la TDC en pacientes con TVP y las siguientes características:

1. TVP ileofemoral
2. Síntomas por <14 días
3. Buen estado funcional
4. Expectativa de vida igual o mayor a un año

5. Bajo riesgo de sangrado. [3]

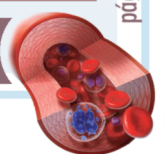
Las guias NICE también hacen la misma consideración. [4]

Similar a lo planteado en el aparte sobre trombolisis, dado que el balance entre riesgo y beneficio con la TDC es incierto, en el AT9 se considera a la terapia anticoagulante sola como una alternativa a la TDC en todos los pacientes con TVP aguda que no tengan gangrena venosa.

Probablemente se beneficiarán mas de la TDC aquellos pacientes para quienes la prevención de SPF es muy importante y le dan poco valor a la complejidad inicial, al costo y al riesgo de sangrado de la TDC. [2]

La presencia de contraindicaciones mayores, usualmente impide el uso de la terapia trombolítica, por ende estos factores no han sido estudiados como factores

Factores de riesgo para sangrado y contraindicaciones para el uso de terapia trombolítica (administrada en forma sistémica y localmente)
Contraindicaciones mayores
Enfermedades intracraneales estructurales
Hemorragia intracraneal previa
Ictus isquémico en los últimos 3 meses
Sangrado activo
Cirugía cerebral o espinal reciente
Trauma craneano reciente con fractura o injuria cerebral
Diatesis hemorrágica
Contraindicaciones relativas
Presión sistólica >180 mmHg
Presión diastólica >110 mmHg
Sangrado reciente (no intracraneal)
Cirugía reciente
Procedimiento invasivo reciente
Ictus isquémico previo mas de 3 meses
Anticoagulación (Antagonistas de la VitK)
Resucitación caridopulmonar traumática
Pericarditis o derrame pericárdico
Retinopatía diabética
Embarazo
Mas de 75 años de edad
Bajo peso < 60 kg
Mujer
Raza negra



de riesgo asociados a la terapia trombolítica. Los pacientes con 1 o mas de las contraindicaciones mayores son usualmente considerados con un alto riesgo para sangrado asociado a la terapia trombolítica. El aumento del riesgo de sangrado asociado a un factor variará de acuerdo a: 1.- La severidad del factor, 2.- la relación temporal, el riesgo de sangrado después de una cirugía disminuye marcadamente después de 2 semanas. 3.-Riesgo de sangrado en sitios críticos como intracraneal, intraocular o sitios no compresibles son contraindicaciones mas fuertes para la terapia trombolítica. Dependiendo de la naturaleza, severidad, temporalidad y número de contraindicaciones relativas se considerará el riesgo o no del paciente.[3]

Trombolisis sistémica para EP

Está claro que la terapia trombolítica, acelera la resolución de la EP en comparación a la anticoagulación con HNF sola, ya que disminuye rápidamente la presión de la arteria pulmonar, aumenta la oxigenación arterial y resuelve los defectos de perfusión a expensas de aumento en sangrado. El beneficio dínico neto de la terapia trombolítica depende del riesgo basal del individuo de morir por la EP y del riesgo de sangrado. Y sus beneficios hemodinámicos están confinados a los primeros pocos días, las diferencias en supervivencia solo son aparentes en la primera semana de tratamiento.

En general, se prefieren los régimenes administrados en 2 horas a los administrados en infusión prolongada 12-24 horas.

La HNF debe detenerse durante la administración de estreptocinasa o urocinasa pero puede continuar durante la infusión de rtPA. Si el paciente está recibiendo HBPM o Fondaparinux en el momento de la trombolisis, la infusión de HNF debe ser retardada 12 horas después de la última inyección, si la dosis es calculada cada 12 horas o 24 horas si la dosis se administra una vez al día. Dado el alto riesgo de sangrado asociado a este procedimiento, se recomienda seguir con la HNF varias horas después de finalizada la terapia trombolítica antes de pasar a otro régimen de an-

Agentes trombolíticos aprobados para su uso en EP

Estreptocinasa	250.000 UI como dosis de carga en 30 min, seguida de 100.000 UI/h en 12-24 h
	Régimen acelerado: $1,5 \times 10^6$ UI en 2 h
Urocinasa	4.400 UI/kg como dosis de carga en 10 min, seguida de 4.400 UI/kg/h en 12-24 h
	Régimen acelerado: 3×10^6 UI en 2 h
rtPa	100 mg en 2 h o 0,6 mg/kg en 15 min (dosis máxima, 50 mg)

rtPA: activador del plasminógeno tisular recombinante.

ticoagulación. Aproximadamente 90% o mas de los pacientes responderán favorablemente a la trombolisis. Pero este tratamiento trae consigo, un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas. [5]

Gran parte de la evidencia de la trombolisis en EP, proviene del estudio Pulmonary Embolism Thrombolysis con 1006 pacientes que presentaban EP y disfunción del ventrículo derecho. Los pacientes recibieron tecneplase y heparina o heparina sola. Se demostró que la terapia trombolítica previno el colapso cardiovascular pero aumentó el sangrado mayor con un beneficio clínico neto no convincente para la trombolisis.

A parte se su uso como terapia inicial, la terapia trombolítica también puede ser efectiva como "rescate", en pacientes con colapso vascular después de haber recibido tratamiento anticoagulante.

Indicaciones de la terapia trombolítica en EP:

EP con Hipotensión: Tanto el AT9 como el AT10, las guías NICE y las guías Europeas, sugieren que aquellos pacientes con EP agudo, e hipotensión (TA < 90 mmHg durante 15 minutos) y sin riesgo de sangrado sean tratados con terapia trombolítica. Los siguientes parámetros harán mas firme la indicación:

- Severidad y persistencia de la hipotensión
- Hallazgos marcados asociados al shock
- Disfunción miocárdica

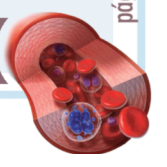
Si estos son menos marcados o hay riesgo de sangrado se iniciará terapia anticoagulante sin trombolisis. Si la trombolisis no se usa al principio del tratamiento pero los parámetros mencionados se exacerban se iniciará la trombolisis.

EP sin hipotensión pero con signos de severidad: En el AT10 se sugiere que aquellos pacientes que se presentan con síntomas severos y marcado deterioro cardiopulmonar (taquicardia, taquipnea, tendencia a la hipotensión, elevación del pulso venoso yugular, hipoperfusión tisular, hipoxemia), y que además presentan disfunción del ventrículo derecho al ecocardiograma o daño miocárdico reflejado en elevación de troponina o BNP, deberían ser tratados con agresiva anticoagulación junto a medidas de soporte y no con trombolisis. Estos pacientes ameritan monitoreo estricto y en caso de desarrollar hipotensión, debe hacerse trombolisis. El deterioro cardiopulmonar sin hipotensión puede eventualmente llevar a terapia trombolítica. En estos pacientes el riesgo elevado de sangrado ha disminuido el beneficio clínico neto de la terapia trombolítica. [2,3,4,5].

Remoción del trombo con cateter como tratamiento inicial del EP:

Trombolisis dirigida por cateter (TDC): Esta técnica, se espera cause menos sangrado a distancia que la trombolisis ya que usa un tercio de la dosis del trombolítico. Puede ser tan o mas efectiva ya que:

1. Al infundirse el trombolítico direc-



tamente en la EP, la droga alcanza mayores concentraciones.

2. La fragmentación del trombo resultado de la ubicación del cateter de infusión en el trombo o de otras maniobras puede aumentar la trombolisis endógena o farmacológica.

La terapia trombolítica se infunde durante varias horas o a lo largo de la noche. En casos de emergencia, se puede administrar terapia trombolítica mientras se hace TDC y se puede combinar con fragmentación activa y aspiración del trombo.

En un estudio aleatorizado de 59 pacientes donde se comparaba TDC con anticoagulación, se mostró que la TDC mejoró la función del ventrículo derecho en 24 horas.

Estudios observacionales sugieren que la TDC es efectiva en remoción del trombo y en disminuir la presión de la arteria pulmonar, sin asociarse a alto riesgo de sangrado, aunque estos estudios son pequeños. No hay estudios que comparen directamente la terapia trombolítica sistémica con la dirigida por cateter. El AT10, favorece para aquellos pacientes que requieren terapia trombolítica y sin riesgo elevado de sangrado la terapia trombolítica. Recientemente se publicó un estudio con una gran base de datos 263.955 pacientes con EP aguda. De este total, 4272 recibieron Estreptocinasa y a 1455 se les practicó TDC. En este estudio se encontró aumento del riesgo de ictus hemorrágico en el grupo que recibió estreptocinasa comparado con los que se les practicó TDC [6, 7]

Remoción del trombo basada en cateter sin terapia trombolítica:

Estas técnicas incluyen la fragmentación del trombo usando varios tipos de catéteres, diseñados para este fin. Va a implicar desplazamiento distal del trombo con o sin succión y remoción de algunos trombos a travéz del cateter. Estos métodos se usan cuando está indicada la remoción del trombo pero el riesgo de sangrado es alto. No hay ningún estudio aleatorizado o prospectivo que halla estudiado la remoción del trombo basada en cateter sin terapia trombolítica en EP. La recomendación del AT10 para usar esta técnica es débil.

Ahora bien si el riesgo de sangrado con la trombolisis es alto y se dispone de un experto y de los recursos para hacer TDC se prefiere esta técnica. Nuevos estudios han reportado mejoría de los índices hemodinámicos con la fragmentación combinada con angioplastia, aspiración y trombolisis dirigida por cateter. La aspiración de los fragmentos es frecuentemente realizada para evitar embolización de los mismos a ramas distales de la vasculatura pulmonar. Entre sus complicaciones también figura la perforación de la arteria pulmonar el taponamiento cardíaco y hemoptisis severa. [6]

Embolectomía quirúrgica:

Está indicada en pacientes con EP de alto riesgo en quienes la trombolisis está

contraindicada o ha fallado, así como en el atrapamiento de un émbolo en un foramen oval permeable y si este está presente en la aurícula o en el ventrículo derecho. Debe realizarse en sitios donde se cuente con un cirujano cardiovascular con experiencia y se pueda realizar un bypass cardiopulmonar ya que implica esternotomía y bypass cardiopulmonar normotérmico. Tiene una alta mortalidad en los ancianos 2 a 46%. Son mas susceptibles de ser removidos los trombos proximales que los distales. Se debe practicar un eco transesofágico para ubicar el trombo extrapulmonar. Aquellos pacientes con paro cardíaco al momento de la presentación tendrán peor pronóstico. Las complicaciones son aquellas relacionadas con la cirugía cardiaca y la anestesia así como la perforación de la arteria pulmonar y paro cardiaco.[8]

Papel del filtro de vena cava inferior mas anticoagulación en TVP aguda o EP:

Son usualmente ubicados en la porción infrarenal de la vena cava inferior, si el trombo está en las venas renales puede indicarse la ubicación suprarenal. Se colocan por fluroscopia. Las indicaciones de un filtro de vena cava inferior son basicamente dos:

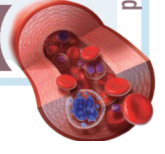
1. Pacientes con TEV en quienes la anticoagulación está contraindicada
2. Pacientes anticoagulados que presentan TEV

El ACCP recomienda, ubicar el FVCI solo en pacientes con TVP aguda, iliaca femoral, que no puedan tolerar la anticoagulación por sangrado activo o alto riesgo de sangrado.[3]

Por otro lado la Sociedad de Radiólogos intervencionistas SRI, acepta como indicación de FVI: pacientes con TEV que tengan alguna contraindicación para la anticoagulación y además la colocación profiláctica en aquellos pacientes sin ETEV, pero con trauma severo o en aquellos con alto riesgo como lo son pacientes en UTI, inmovilizados, esta última controversial.

Recomendaciones en la fase aguda de tratamiento[4]

Recomendación	Clase	Nivel
EP con shock o hipotensión (alto riesgo)		
Se recomienda que la infusión EV de HNFse inicie sin retraso en pacientes con EP alto riesgo	I	C
Se recomienda la terapia trombolítica	I	B
La embolectomía pulmonar quirúrgica se recomienda si la trombolisis está contraindicada o ha fallado	I	C
El tratamiento percutáneo dirigido por cateter debería ser considerado como una alternativa a la embolectomía quirúrgica para pacientes en quienes la dosis completa de trombolisis sistémica está contraindicada o ha fallado	IIa	C



Los FCV pueden ser permanentes o recuperables.

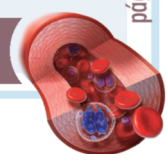
Entre las complicaciones asociadas a los FVC permanente está la trombosis en el sitio de inserción, que ocurre en un 10% de los pacientes. Entre las complicaciones tardías está la TVP recurrente y el síndrome post trombótico así como la oclusión de la vena cava inferior. Los FVC recuperables deben removerse tan rápido como sea posible. Entre las complicaciones de estos filtros figuran la migración, la deformación, inclinación, fractura del filtro, embolización de los fragmentos, trombosis del dispositivo y la penetración de la pared de la cava

Se ha demostrado que hay un aumento, estadisticamente significativo de TVP de miembros inferiores y en la cava, en pacientes que tienen filtros comparados con los que no, y esto es peor en aquellos con filtros definitivos la recomendación del AT9 se basó en los resultados del estudio: Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave (PREPIC), el cual mostró que la colocación de un filtro permanente de vena cava inferior VCI, aumentaba la TVP, disminuía la EP y no influía sobre la ETEV (TVP y EP combinado) o sobre la mortalidad. Desde entonces varios registros han sugerido que los filtros de VCI pueden reducir la mortalidad temprana en pacientes con TEV agudo, aunque esta evidencia ha sido cuestionada. El recientemente publicado PREPIC 2, encontró que la ubicación de un filtro de VCI por 3 meses, no reducía la recurrencia de EP, incluyendo la fatal en pacientes anticoagulados con EP o TVP quienes tuvieran factores de riesgo adicionales para ETEV recurrente. Esta nueva evidencia es consistente con las recomendacioes del AT9. No obstante dado que hay incertidumbre sobre si es beneficioso la ubicación de un filtro de VCI en pacientes con EP severa (con hipotensión) que estén anticoagulados, y esto es hecho por un selecto grupo de expertos. La recomendación en contra de la inserción del filtro de VCI en pacientes con embolia pulmonar aguda que estén anticoagulados puede no aplicar a este selecto grupo de pacientes.

El estudio PREPIC 2, ha mejorado la calidad de la evidencia para esta recomendación, aún la calidad es moderada debido a imprecisión. El AT10 se decidió en contra de combinar lo resultados del PREPIC y PREPIC 2, debido a diferencias en el tipo de filtro usado, duración del filtro y diferencias en el tiempo de seguimiento. Por esta razón en pacientes con TVP o EP que son tratados con anticoagulantes, la recomendación es en contra del uso de filtro de VCI. Grado 1B [2,3,4]

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarwar S, Narra S, Munir A. "Phlegmasia cerulea dolens." Tex Heart Inst J 2009;36:76
2. Kearon C, Akl E, Comerota A, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber S, Nelson M, Wells P, Gould M, Dentali F, Crowther M, Kahn S. «Antithrombotic Therapy for VTE disease.» CHEST , 2012;141: E419s-E494s.
3. Clive Kearon MD, PhD, and MD, MPH, PhD et al Elie A. Akl. "Antithrombotic Therapy for VTE Disease." Chest, 2016: 315-352.
4. Venous thromboembolic disease;diagnosis, management and thrombophylia testing.» Clinical guideline, 2012: nice.org.uk guidance..
5. The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism European heart journal 2014;35:3033-3080
6. Liang N, Avgerinos E, Singh M, Makaroun M, Chaer R. Systemic thrombolysis increases hemorrhagic stroke risk without survival benefit compared with catheter-directed intervention for the treatment of acute pulmonary embolism. Journal of Vascular Surgery 2017 Volume 5, Issue 2, Pages 171–176.e1
7. Peter L, Avgerinos E, Chaer R. Catheter-directed interventions for acute pulmonay embolism, J Vasc Surg 2015:61:559-65
8. Tapson V Treatment, prognosis and follow-up of acute pulmonary embolism in adults UptoDate Apr 06, 2017



1.- Revisión de las Guías

1.2 Paciente de bajo riesgo

a. Tratamiento anticoagulante: Heparina no fraccionada, Heparinas de bajo peso molecular, Pentasacáridos, Anticoagulantes Orales: Derivados Cumarinicos, ACOD (NACO)

Dr. Ramez Constantino Chahin Médico Internista.

La enfermedad tromboembólica venosa es una enfermedad de alta prevalencia, de diagnóstico esquivo si el índice de sospecha no es alto en población de alto riesgo y de mucho estudio de imágenes fútiles si se busca en pacientes de bajo riesgo.

Tratamiento anticoagulante [1]: La terapéutica anticoagulante es similar tanto para la TVP como para la EP, ya que ambas son manifestaciones de la misma enfermedad. Sin embargo, merecen considerarse algunas diferencias: en primer término, la mortalidad es significativamente mayor en los enfermos que han padecido EP y, segundo, la recurrencia es tres veces mayor en los que han tenido una EP versus los que solamente han tenido TVP. En tercer lugar, debe tomarse en cuenta la secuela pulmonar de los pacientes con TEP, ya que a mediano plazo alrededor del 4% desarrollarán hipertensión pulmonar importante [2]. Este tratamiento tiene el objetivo de interrumpir la progresión de los fenómenos trombóticos, pero no actúa sobre los trombos ya formados. Sobre estos últimos actuará a mediano plazo la fibrinólisis endógena. El tratamiento trombolítico es el tratamiento de primera línea en pacientes con choque cardiogénico e hipotensión persistente. El uso de los trombolíticos en pacientes con TEP moderada o sin alto riesgo no se recomienda, pero puede considerarse en casos seleccionados. En pacientes de bajo riesgo no es recomendable el uso de trombolíticos [6].

El tratamiento médico la TEP se basa en el uso de HNF, HBPM; su administración ante la sospecha de TEP debe iniciarse sin retraso alguno, considerando siempre los efectos colaterales. En pacientes con insuficiencia renal se prefiere la HNF antes del uso de la HBPM; una vez iniciado el tratamiento, otro aspecto importante es la continuidad de la anticoagulación con antagonistas de vitamina K; con el advenimiento de las nuevas terapias como los inhibidores de la trombina y del factor X activado (Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixaban, etc.) amplían las perspectivas y prometen mejores resultados [6].

Duración de la Terapia Anticoagulante: La duración de la terapia dependerá de los factores de riesgo que favorecen la ETEV, la misma ha sido ha sido motivo de múltiples ensayos clínicos con el objetivo de determinar el tiempo óptimo de duración del tratamiento. Estos estudios comparan los grupos de terapia extendida como no extendida (DURAC, PROLONG) usando el eco

doppler y el dímero D y en base a estos resultados se ha estimado el RR de recurrencia. Los Pacientes con ETEV con TVP distal sin factores de riesgo o de bajo riesgo deben ser tratados por 3 meses. Los pacientes con ETEV con TVP proximal sin factores de riesgo o de bajo riesgo deben ser tratados por lo menos 3 meses y evaluar el beneficio de continuar la terapia [6].

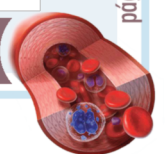
1. Heparina no fraccionada
La anticoagulación con heparina no fraccionada (HNF)

Es el tratamiento clásico de la enfermedad tromboembólica. La ventaja de esta droga es su vida media corta. Su desventaja es que por su baja biodisponibilidad es difícil alcanzar tiempos útiles con rapidez. Se ha demostrado que cuanto mayor es la demora en obtener tiempos de anticoagulación adecuados, mayor es la posibilidad de progresión de la trombosis y también mayor la posibilidad de recidiva. Es por esto que se recomienda alcanzar tiempos útiles dentro de las 24 horas de comenzada la heparinización. El tratamiento se inicia con un bolo de 5.000 UI por vía intravenosa, seguido por un goteo de 15 a 18 UI/kg por hora (promedio 1.250 U/h), lo que hace un total, para individuos de peso promedio, de 25.200 a 30.240 UI por día, administrados por bomba de infusión continua. El objetivo es alcanzar rápidamente un PTT de 1,5-2,5 veces el basal . Se recomienda controlar el PTT cada 2 a 4 horas hasta alcanzar el valor deseado y luego, cada 24 horas. En base a los resultados, ajustamos las dosis de heparina siguiendo un nomograma. Hay varios en uso; el que proponemos es el que se muestra en la Tabla 1.

Continúa siendo la droga de elección para los pacientes hemodinámicamente inestables, para los que tienen mayor riesgo de sangrado, los más ancianos (según el estado general, pero se estima de 75 años en adelante), para los que presentan falla renal y para los que se prevé una cirugía a corto plazo. No se recomienda el empleo de la heparina en forma de bolos intermitentes, ya que esta metodología incrementa considerablemente el riesgo de sangrado. Esta terapéutica no está exenta de complicaciones, de las que la más frecuente es el sangrado. Otros inconvenientes inherentes al uso de esta droga son: la ya mencionada variabilidad en su efecto, debido a su acción indirecta a través de la

Tabla 1. Nanograma para el manejo de la heparina intravenosa

PTT (seg)	Bolo IV	Cambio de Goteo
< 35	80 UI/Kg	aumentar goteo 4UI/Kg
35 – 50	40 UI/Kg	aumentar goteo 2UI/Kg
51 – 70	----------	Igual
71 – 90	----------	disminuir goteo 2UI/Kg
90	suspender Infusión 1 hora	disminuir goteo 2UI/Kg



antitrombina III, y la resistencia que algunos pacientes tienen a ella, causada por su unión a proteínas plasmáticas, con liberación ulterior de forma no predecible. Una complicación importante, que se observa en el 1% a 3% de los casos es la trombocitopenia autoinmune. Ésta suele aparecer entre el tercero y el quinto día del tratamiento. En ese momento está indicado efectuar un recuento de plaquetas, y si éstas caen por debajo de 100.000/mm3, o a la mitad o menos del valor basal, debe interrumpirse el tratamiento. Este riesgo es algo inferior cuando se emplean HBPM. La FDA aprobó el uso de bivalirudina para pacientes que no pueden recibir heparina, básicamente para los que presentan cuadros de trombocitopenia por esta droga. Se administra con un bolo inicial de 0,10 mg/kg, seguido por una infusión de 0,25 mg/kg/h, ajustando la dosis para mantener un PTT de dos veces el valor basal. La otra droga que por su mecanismo de acción (actúa sobre el factor Xa y no sobre las plaquetas) tiene un riesgo de trombocitopenia mínimo o nulo es el Fondaparinux; se administra por vía subcutánea y actualmente se encuentra disponible en nuestro medio.

2. Heparinas de bajo peso molecular – HBPM

A diferencia de la heparina no fraccionada, que actúa inhibiendo a la trombina, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) actúan esencialmente sobre el factor Xa y en menor medida sobre la trombina. Por esta razón, el PTT no se altera en forma significativa y no es un parámetro adecuado para evaluar su actividad. Con excepción de algunas situaciones especiales (insuficiencia renal, embarazo, obesidad extrema), no es necesario monitorizar la coagulación. Si fuera necesario, se debe medir el factor Xa. Son más estables y predecibles y tienen menos incidencia de trombocitopenia autoinmune y de osteoporosis. Su efectividad es por lo menos similar a la de la HNF y en algunos estudios se considera superior, tanto en la prevención como en la terapéutica de la enfermedad tromboembólica. En los enfermos con cáncer se ha demostrado una disminución de la mortalidad. Tienen las desventajas de una vida media más prolongada y que sólo son parcialmente inhibidas por la acción de la protamina. Por lo tanto, en pacientes con alto riesgo de sangrado y en los que pueden requerir una cirugía a corto plazo se prefiere continuar utilizando HNF, lo mismo que en los que presentan insuficiencia renal con una creatinina superior a 2,5 mg/dl. Una vez suspendida, la HBPM cesa su efecto en aproximadamente 6 horas [3, 4]. La dosificación se especifica en la Tabla 2

3. Pentasacáridos

En 2008 se aprobó por la FDA el uso de Fondaparinux para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Es una droga de síntesis con actividad anti-Xa pura, que se administra en dosis única de 2,5 mg/s.c./día para profilaxis y

7,5 mg para el tratamiento. Esta última es dosis fija para los enfermos cuyo peso se encuentra entre 50 y 100 kg (Tabla 3). No necesita controles de laboratorio, salvo situaciones especiales. Su vida media es de 17 horas, lo que permite una sola aplicación al día. No tiene antagonista específico.

4. Anticoagulantes Orales

4.a. Derivados Cumarinicos (antagonistas de la vitamina K-AVK)

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) se han utilizado como anticoagulantes durante más de 50 años, ya que la vitamina K es una parte esencial del proceso de coagulación. La warfarina es el AVK utilizado con mayor frecuencia, aunque también se emplean otros derivados cumarínicos. Los AVK tienen muchas limitaciones y son difíciles de utilizar: los estudios muestran que menos de la mitad de los pacientes que utilizan warfarina permanecen dentro del intervalo terapéutico fuera del entorno sanitario. Debido a la variabilidad de la respuesta a la dosis con los AVK, resulta esencial vigilar el grado de anticoagulación. El índice internacional normalizado (INR) proporciona una medida estandarizada del efecto anticoagulante de los AVK. Los polimorfismos en los genes del citocromo P450 2C9 (que es el responsable de la eliminación metabólica de la warfarina) y de la vitamina K epóxido reductasa (que recicla la vitamina K) afectan a la farmacodinamia de la warfarina[5]. Actualmente, se están realizando investigaciones sobre la utilidad clínica de la prueba del polimorfismo genético para guiar la dosificación de AVK.

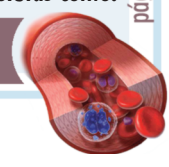
El empleo de los AVK, se debe iniciar a la brevedad en conjunto con la heparina, con el objetivo que entre los 3 a 5 días de tratamiento el paciente mantenga el INR entre 2 a 3. Puede iniciarse warfarina a dosis de 2.5 a 5 mg diario o acenocumarina entre 2 y 4 mg al día (Tabla 4). Se recomienda realizar la determinación del INR después de la segunda o tercera toma del anticoagulante y continuarlo hasta lograr el INR requerido en rangos terapéuticos (2 a 3). Se deben considerar las contraindicaciones absolutas como:

Tabla 2. HBPM en el Tratamiento de la Enfermedad tromboembólica

HBPM	Dosis Recomendada
Enoxaparina	1 mg/Kg SC c/12 h (máximo 180 mg) 1.5 mg/kg cada 24 h
Nandroparina	85 UAXa/Kg s.c cada 12 h
Dalteparina	100 UAXa/Kg s.c cada 12 h
Tinzaparina	175 U/kg cada 24 h

Tabla 3. Pentasacáridos en el Tratamiento de la Enfermedad tromboembólica

Pentasacáridos	Dosis Recomendada
Fondaparinux	5 mg (peso < 50 kg) cada 24 h 7.5 mg (peso 50-100 kg) cada 24 h 10 mg (> 100 kg)



Hemorragia intracraneal, sangrado activo severo, cirugía neurológica, u oftalmológica reciente e hipertensión maligna, y las contraindicaciones relativas: cirugía abdominal mayor reciente, accidentes cerebrovasculares, sangrado gastrointestinal activo, hipertensión severa, falla renal y hepática y trombocitopenia severa (<50.000/u) [6,7,8,9].

Entre las limitaciones del tratamiento con anticoagulantes orales están el estrecho margen terapéutico de sobredosificación, la sensibilidad y variabilidad de sus niveles plasmáticos -los cuales pueden modificarse por el grado de absorción-, la interacción con múltiples medicamentos e, inclusive, la dieta [10]. En conjunto, todos estos factores producen inestabilidad del INR (del inglés International Normalized Ratio), con impacto en la terapéutica [11,12]. El INR es un método que permite estandarizar los valores obtenidos de la anticoagulación y monitorizar la anticoagulación por vía oral [10]. Otro inconveniente es el hecho de que al suspender el tratamiento, la normalización de la coagulación no es inmediata. Estos fenómenos obligan a mantener un control estricto en los pacientes tratados con estos fármacos. El factor más importante de predicción de sangrado es, en efecto, la intensidad de anticoagulación. Si el paciente presenta niveles mayores de anticoagulación, en caso de prolongación excesiva del INR, es necesario

Tabla 4. Ajuste de dosis y monitoreo al iniciar AVK (Pacientes de bajo riesgo)

Paciente bajo riesgo no complicado (Todos los pacientes, excepto > 75 años, con enfermedades sistémicas, con medicamentos que potencializan con Cumarinicos y con falla hepática)
1.- Iniciar Warfarina 5 mg diario por 3 días
2.- INR en el día 4 y ajustar la dosis según el siguiente INR:
-Si INR 1.0 a 1.3 incrementar a 7.5 mg al día
-Si INR 1.4 a 1.9 mantener en 5 mg
-Si INR 2.0 a 2.9 disminuir a 2.5 mg al día
-Si INR 3.0 a 3.4 disminuir a 1.25 mg al día
-Si INR 3.5 o más mantén dosis o disminuye a 1.25 mg al día
3.- Repetir INR después de 2 días con la nueva dosis y ajustar la dosis de la siguiente manera:
-Si INR fue debajo de 2.0 y permanece debajo de 2.0 pero se incrementó la dosis, continua dosis y repite INR en 2-4 días
-Si INR fue debajo de 2.0 y no están en rangos deseados, continúa con la misma dosis y repite INR en 2 días o incrementa la dosis y repite INR en 2 a 4 días.
-Si INR fue de 2.0 a 2.9 y estas en dosis deseada, mantén la misma dosis hasta por 2 a 4 días, si se encuentra por arriba o abajo del rango ajusta al rango deseado

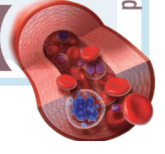
administrar vitamina K1 (3 mg) [13]. En estos casos, a veces es necesario aportar los factores de coagulación en forma de plasma fresco o concentrado de crioprecipitado hasta alcanzar un valor de INR inferior a 1,5 [7]. Debido a lo anterior, debe haber extremo cuidado con los anticoagulantes orales, quizá contraindicados en aquellos con pobre apego al tratamiento o que no tengan la posibilidad de asumir y acudir a los controles durante el tiempo que dure su tratamiento; éste es el grupo de enfermos en el que las HBPM puedan ser más apropiadas.

4.b. Anticoagulantes Orales Directos (ACOD)

En los últimos años han surgido nuevos anticoagulantes orales que prometen no requerir monitorización, ser igual o más eficaces con menos riesgo de sangrado. El problema es que hasta el momento no hay fácil disponibilidad de antagonistas para lograr rápida reversión de efecto anticoagulante, entre ellos tenemos:

1.- Inhibidores directos de la trombina como la hirudina. Éste es el primer grupo de medicamentos con mínimas complicaciones hemorrágicas y menor riesgo de desarrollar trombocitopenia inducida [14]. Dentro de este grupo está el dabigatrán, fármaco que promete un desempeño importante [15,16]. En el estudio realizado por Schulman et al. para el tratamiento a largo plazo del TEP, se comparó al dabigatrán contra los antagonistas de la vitamina K; se observó que los pacientes con TEP sintomático no tuvieron diferente respuesta a dabigatrán que a los antagonistas de la vitamina K en términos de recurrencia del TEP o sangrado [17]. El dabigatrán tiene como blanco el factor II activado y ha demostrado no inferioridad al compararse con warfarina, ambos con terapias iniciales con HBPM o heparina no fraccionada [23]. La dosis es de 150 mg dos (2) veces al día.

2.- Inhibidores directo del factor Xa: uno de los medicamentos que ha reportado buenos resultados es el rivaroxabán, que ha sido aprobado para su uso clínico en varios países y ha demostrado su beneficio [18]. En el estudio Einstein-Extension se incluyeron pacientes con TVP o TEP después de un período inicial de anticoagulación (antagonistas de vitamina K o rivaroxabán por 6 o 12 meses), y compararon a rivaroxabán contra placebo en el tratamiento extendido. Dentro de los resultados en el analisis del subgrupo de los pacientes con TEP, estos tuvieron una respuesta a favor del rivaroxaban comparados con los antagonistas de la Vitamina K en terminos de recurrencia de ETEV con una disminución del 82% y menor sangrado[19]. En otro estudio que incluyó a pacientes con TEP sintomático, se comparó al rivaroxabán contra el tratamiento convencional (enoxaparina seguida de antagonistas



de la vitamina K) por 3, 6 o 12 meses. Se observó recurrencia de ETEV en 2.1% en el grupo de rivaroxabán contra 1.8% en el grupo del tratamiento convencional (HR 1.12; IC 95%, 0.75-1.68; p=0.003) para no inferioridad 1.1% eventos de sangrado mayor contra 2.2%, respectivamente (HR 0.49; IC 95%, 0.31-0.79; p=0.003); por lo que se conduyó que el tratamiento inicial y a largo plazo con rivaroxabán no fue inferior al tratamiento convencional, con probablemente un mejor perfil de seguridad [20]. El rivaroxabán no está recomendado en pacientes con falla renal severa y contraindicado con tasa de filtración glomerular (TFG) 30 ml/min. Ha demostrado ser al menos no inferior a warfarina y no necesita uso inicial de heparina [21]. Ha sido utilizado en esquemas extendidos de hasta 12 meses en primeros episodios idiopáticos de TEP. Se usa en dosis iniciales de 15 mg cada 12 horas por 3 semanas y luego 20 mg/día.

El Apixaban es un inhibidor directo factor Xa y también ha demostrado no inferioridad al compararse con el tratamiento convencional. Se ha recomendado el uso de apixabán como tratamiento para la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) en adultos, y para la prevención de la recurrencia de ambas afecciones. La decisión de su aprobación está basada en los resultados de los estudios pivotales Amplify y Amplify-ext. El estudio Amplify (Apixaban para el manejo inicial del embolismo pulmonar y de la trombosis venosa profunda como tratamiento de primera línea) evaluó la terapia con apixabán en comparación con el tratamiento estándar con Enoxaparina parenteral seguido de warfarina.

En este ensayo de fase III se demostró no-inferioridad de apixabán comparado con el tratamiento estándar. Además se demostró un 69% de reducción de riesgo relativo de sangrado mayor en los pacientes tratados con apixabán.

Por otro lado, el estudio Amplify-Ext (tratamiento ampliado con apixabán después del manejo inicial del embolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda con terapia de primera línea), se evaluó apixabán (2.5 mg y 5 mg) comparado con placebo. Tanto la dosis de 2,5mg como la de 5mg de apixabán redujeron el riesgo de TEV recurrente no-fatal y fatal y los eventos arteriales así como venosos. Las tasas de sangrado mayor fueron bajas y comparables con el grupo placebo [24].

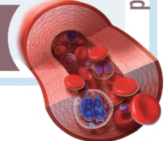
La 9a edición de los lineamientos de la ACCP enfocados en el tratamiento antitrombótico emite una recomendación débil sobre el uso de dabigatrán o rivaroxabán en la ETEV (Tabla 5) [22]

Sin embargo en las las guias mas recientes del año 2016 (Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report CHEST 2016; 149(2): 315-352) se sugiere el uso de ACOD, AVK y HBPM en el tratamiento de la ETEV

Tabla 5. Directrices para el Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (TVP-EP)		
Anticoagulación Inicial	**Recomendación ACCP**	**Grado de Recomendación**
TVP o EP agudas	Anticoagulación parenteral (solapando con un AVK) o rivaroxabán	1B a
	Se sugieren HBPM o Fondaparinux mejor que:	
	i.v. HNF	2C
	s.c HNF	2B
Tratamiento a largo plazo (primeros 3 meses)		
TVP o EP sin Cáncer	Se sugiere AVK mejor que HBPM	2C
	Se sugiere dabigatran, rivaroxaban, apixaban o edoxaban en lugar de AVK (CHEST 2016; 149(2):315-352)	2B a
Duración del Tratamiento		
TVP proximal o EP	Se recomiendan 3 meses mejor que una duración más corta	1B
Primera TVP proximal o EP provocada por cirugía o un factor de riesgo transitorio no quirúrgico	3 meses	1B (2B si es provocada por un factor de riesgo no quirúrgico y existe un riesgo bajo/moderado de hemorragia)
TVP o EP No provocadas	Tratamiento ampliado si el riesgo de hemorragia es bajo/moderado	2B
	3 meses si el riesgo de hemorragia es alto	1B

a No se dispone de un grado de recomendación para rivaroxabán o dabigatrán. ACCP, American College of Chest Physicians; TVP, trombosis venosa profunda; HBPM, heparina de bajo peso molecular; EP, embolia pulmonar; HNF, heparina no fraccionada; AVK, antagonista de la vitamina K.

Tabla 6. Dosis y ajustes dosis ACOD (J. Javier Blanquer 2015)			
	Dabigatrán	**Rivaroxabán**	**Apixaban**
Dosis	150 mg c/12 h	20 mg c/12 h (con alimentos)	5 mg c/12 h
Ajuste de Dosis en las siguientes situaciones	110 mg c/12h en: > 80 años, Gastritis, Esofagitis o Reflujo gastroesofágico	15 mg/día en: Insuficiencia Renal moderada - grave (ClCr:15-49 ml/min)	2.5 mg/12 h si existen dos o más de los siguientes criterios: Edad 80 años, peso 60 Kg o creatinina sérica 1.5 mg/dl



BIBLIOGRAFÍA

1. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993;341:507-11.
2. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med 2007;146:211-22.
3. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l Embolie Pulmonaire. N Engl J Med 1997;337:663-9.
4. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med 2003;349:1695-702.
5. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. N Engl J Med 2008;358:999–1008.
6. Limberth Machado-Villarroel,* Gregoria Gómez-Hernández‡. Tratamiento farmacológico actual del tromboembolismo pulmonar. Neumol Cir Torax Vol. 73 - Núm. 1:49-56 Enero-marzo 2014.
7. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008;358(10):1037-1052.
8. Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992;327(21):1485- 1489.
9. Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. J Biol Chem 1982;257(19):11210-11212.
10. Ruiz MJ, Andreo GM. Tratamiento médico del tromboembolismo pulmonar. En: Juretschke MA, Barbosa AC, editores. Tromboembolismo pulmonar. Monografías NEUMOMADRID. Vol. IV. España: NEUMOMADRID, Doyma; 2002.p.111-130.
11. Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. Thromb Haemost 2005;93(5):872-875.
12. Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Over-the-counter vitamin K1-

containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. Thromb Haemost 2004;92(5):1018-1024
13. Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA 1994;271(3):223- 225.
14. Toschi V, Lettino M, Gallo R, Badimon JJ, Chesebro JH. Biochemistry and biology of hirudin. Coron Artery Dis 1996;7(6):420-428.
15. Lewis BE, Walenga JM, Wallis DE. Anticoagulation with Novastan (argatroban) in patients with heparin-induced thrombocytopenia and heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome. Semin Thromb Hemost 1997;23(2):197-202.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-1151.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361(24):2342-2352.
18. Vargas RAG, Ramírez LAN, Medina VME. Nuevos anticoagulantes: dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. Gac Méd Méx 2012;148(3):257-264.
19. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363(26):2499- 2510.
20. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al.; EINSTEIN-PE investigadores. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366(14):1287-1297.
21. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366(14): 1287–97
22. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e419S-494S.
23. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361(24):2342–52
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(9):799–808

1.- Revisión de las Guías

1.2 Paciente de bajo riesgo

b. Trombolíticos, Tratamiento mecánico, Embolectomía quirúrgica, Filtros de vena Cava

Dr. José Ayala Hernández Médico internista

Trombolíticos

En una revisión de Streiff y colaboradores (2016), basado en la evaluación de la evidencia, sugieren el uso de tratamiento trombolíticos en pacientes con Trombosis Venosa Profunda (TVP) de miembros inferiores, proximal, aguda y extensa; o en aquellos con TVP donde hay falla en la respuesta a los anticoagulantes iniciales. Adicionalmente lo recomiendan en casos de Sindrome de May-Thurner. Para los pacientes con tromboembolìa pulmonar (TEP) en casos seleccionados con presentación submasiva (pacientes normotensos con disfunción ventricular derecha), con bajo riesgo de sangrado. [1]

Con respecto a este último grupo de pacientes, con TEP submasiva, se presentaron en el año 2014 los resultados del estudio PEITHO. En este se demuestra que la administración de una dosis única (30-50 mg) de Tenecteplase, en conjunto con heparina, redujo significativamente la descompensación hemodinámica (OR 0,30; 95%IC 0,14-0,68), sin mayor modificación en la mortalidad. A pesar de esto, las complicaciones hemorrágicas, como sangrado extracraneal mayor fueron importantes (OR 5,55;95%IC 2,3-13,39), así como los ictus hemorrágicos (OR 12,10; IC95% 1,57 -93,39).[2] Por esto es necesario evaluar el riesgo/beneficio del uso de trombolíticos en estos casos.

Tratamiento mecánico

Malgor y Gasparis (2012), publican una revisión de la literatura donde recomiendan el uso de Trombolisis dirigida por catéter y/o la Trombectomía farmacomecánica, como opciones en pacientes con TVP extensa (ileofemoral), de menos de 14 días de inicio de síntomas, con hallazgos agudos al ultrasonido doppler, en pacientes con expectativa de vida mayor a 1 año y bajo riesgo de sangrado. La Trombectomía farmacomecánica es preferida en los casos con mayor riesgo de sangrado, a la Trombolisis dirigida por catéter. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que estas recomendaciones se basan en un bajo nivel de evidencia.[3]

En 2014 en una nueva revisión por Dobrow y Kim, recomiendan a la Trombolisis dirigida por catéter para los casos de TEP masiva, con contraindicación para el uso de trombolíticos endovenosos. Es de

considerar que los pacientes con TEP submasiva presentan un riesgo más elevado de desarrollar embolismo pulmonar crónico e hipertensión pulmonar tromboembólica, y que el tratamiento endovascular presenta menor riesgo de hemorragias que el uso de trombolíticos endovenosos; pero la evidencia es insuficiente para recomendarlo en pacientes de menor riesgo.[4]

En lo que respecta al tratamiento mecánico de TVP infrainguinal, Vedantham y colaboradores (2014) igualmente describen la poca evidencia en la literatura que apoye su indicación. Pero podría ser de utilidad en aquellos pacientes donde está involucrado la mitad proximal de la vena femoral, que no han mejorado con tratamiento anticoagulante los primeros 5 días, y que presentan alto riesgo de síndrome post-trombótico.[5]

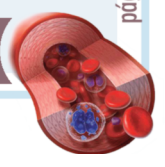
Embolectomía quirúrgica

Actualmente es escasa la literatura que soporte el tratamiento quirúrgico en pacientes de bajo riesgo. En este grupo de pacientes el procedimiento se considera en desuso porque presenta una tasa de mortalidad de al menos 19%.[4] En el pasado se llegó a utilizar la trombectomía venosa abierta, en casos de TVP extensa, pero estuvo asociada con resultados poco alentadores, incluso con retrombosis y complicaciones post-operatorias importantes.[3]

Filtros de Vena Cava

Hasta ahora la literatura apoya el uso de filtros de vena cava solo para TVP proximal, de menos de 4 semanas de duración, que presenten contraindicación para el uso de anticoagulación. Tomando como contraindicaciones la presencia de sangrado activo, o la presencia de factores de riesgo para sangrado mayor (sangrado mayor reciente, cirugía mayor, trauma mayor). Se deben considerar las complicaciones del uso de filtro de vena cava (ej. trombosis en el sitio de acceso, embolización/migración del filtro, fractura de la punta del filtro, embolismo pulmonar, imposibilidad para retirar el filtro recuperable).[1]

En el caso que se utilice el filtro de vena cava se prefieren el uso de artefactos recuperables, especialmente en aquellos casos donde la contraindicación de la anticoagulación sea temporal. El retiro del filtro de vena cava se debe realizar una vez que la anticoagulación pueda ser reiniciada, en los siguientes 6 meses.[1]



BIBLIOGRAFÍA

1. Streiff M, Agnelli G, Connors J, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;41:32–67.
2. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. PEITHO trial. N Engl J Med. 2014;370:1402-11.
3. Malgor R, Gasparis A. Pharmaco-mechanical thrombectomy for early thrombus removal. Phlebology. 2012;27(1 Supp):155–62.
4. Dobrow E, Kim P. Endovascular Treatment of Massive and Submassive Pulmonary Embolism. Tech Vasc Interventional Rad.2014;17:121-6.
5. Vedantham S. Treating Infrainguinal Deep Venous Thrombosis. Tech Vasc Interventional Rad.2014;17:103-8

1.- Revisión de las Guías

1.3 Embarazo.

Dra. Virginia Salazar Matos Médico internista

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna durante el embarazo y el puerperio, a nivel mundial. El riesgo es 4 a 5 veces mayor en la embarazada, cuando se compara con la no embarazada y el diagnóstico es un desafío para el clínico ya que muchos síntomas están asociados con el embarazo normal y los estudios diagnósticos disponibles son poco específicos.

Durante el embarazo, el equilibrio entre el riesgo de la terapia anticoagulante sobre el feto y, la seguridad y eficacia materna deben ser considerados, por ello ante la evidencia científica actual, el tratamiento anticoagulante con heparina es la elección en una embarazada con trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP).

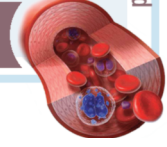
Sin embargo, debido a que existen escasos datos con estudios adecuados en embarazadas, las estrategias del tratamiento de la Tromboembolia venosa asociada al embarazo, son generalmente deducidas de estudios observacionales y extrapoladas de las recomen- daciones de las pacientes no embarazadas.

¿Qué hacer ante una embarazada con TEV aguda?

Ante la sospecha clínica de TVP o EP en una mujer embarazada, el tratamiento con heparina debe ser iniciado de forma inmediata, a menos que este claramente contraindicado, hasta que el diagnóstico sea excluido por pruebas objetivas [1].

La mujer embarazada con TEV aguda debe ser hospitalizada para iniciar tratamiento anticoagulante y ser seguida estrictamente durante las primeras 2 semanas de su egreso[2]. Antes de iniciar el tratamiento con heparina, se recomienda solicitar algunas pruebas de laboratorio como hematología completa, pruebas de coagulación, electrolitos séricos, urea y pruebas de función hepática, para asegurarnos de su normalidad [1].

El factor de riesgo más importante de TEV en el embarazo es el antecedente previo de trombosis, seguido de la presencia de trombofilia adquirida o hereditaria. La trombofilia está presente en 20-50% de las mujeres que experimentan TEV durante el embarazo y/o el postparto [3,4,5]. A pesar de esto, es importante recordar que los cambios fisiológicos del embarazo pueden influir en los resultados de las pruebas de trombofilia. Es conocido que los niveles de antitrombina y proteína C pueden disminuir en el embarazo, particularmente si la trombosis es extensa; así mismo los niveles de proteína S y la resistencia a la proteína



C activada adquirida se encuentra en 40%. Por esta razón, no se recomienda realizar pruebas de trombofilia en mujeres embarazadas con sospecha o diagnóstico de TEV agudo [6,7].

¿Cuál es tratamiento disponible para la TEV durante el embarazo?

HEPARINA

La anticoagulación en el embarazo incluye heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular (HBPM), las cuales no atraviesan la placenta ni penetran a la leche materna, como lo ha demostrado la evidencia científica acumulada, considerando entonces su uso seguro en el embarazo [8,9].

La HBPM ampliamente ha desplazado a la HNF en el tratamiento de la TEV durante el embarazo. El uso en la gestación se basa en la extrapolación de su eficacia en estudios que involucran personas no embarazadas [8,10,11,12,13,14,15], así como de datos en revisiones sistemáticas y larga series de casos en embarazadas, concluyendo que la HBPM es una alternativa segura y efectiva como anticoagulante durante el embarazo[11,12,16,17]. Además la HBPM tiene un perfil de seguridad mejor que la HNF y la incidencia de sangrado y otras complicaciones como trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y osteoporosis asociada a heparina, son menores [11,16,18,19]. Minimizar el riesgo de sangrado es de particular relevancia en la práctica obstétrica donde la hemorragia obstétrica es la más común causa de morbilidad materna [20], estudios realizados demuestran que la HBPM tampoco se asocia con riesgo aumentado de hemorragia postparto severa durante el parto vaginal [12,21].

La HBPM subcutánea, a dosis terapéutica, ajustada al peso actual, administrada en una o dos dosis, es el tratamiento anticoagulante de elección en los casos de TEV durante el embarazo [18,22]

Los agentes típicos incluyen:[1,8]

- Dalteparina a dosis de 200 UI por Kg de peso corporal diario o 100 UI por Kg peso dos veces al día.
- Enoxaparina 1,5 mg por Kg de peso corporal diario o 1 mg/Kg dos veces al día y
- Tinzaparina 175 U por Kg/día

Aunque es incierto si la dosis 1 vez o 2 veces al día es más apropiada para el tratamiento, datos observacionales y farmacocinéticos sugieren similar eficacia y seguridad [8, 22, 23,24]. En estudios de cohorte observacional, usando regímenes de dosis única parece adecuado, en particular con tinzaparina, sin embargo datos farmacocinéticos soportan la terapia dos veces al día con otras HBPM al menos para el tratamiento de la EP, la TVP proximal iliofemoral y durante el periodo periparto.[23,24]

Las HBPM son eliminadas por excreción renal y pueden acumularse en pacientes con disfunción renal significante por lo que la dosis debe ser ajustada. Se deben em-

plear menores dosis de HBPM si la depuración de creatinina es menor de 30ml/min para enoxaparina y dalteparina o menor de 20 ml/min con tinzaparina. [25,26]

El monitoreo de los niveles de anti-factor Xa no se recomienda de rutina debido a lo incierto de la relación entre esta variable y los puntos finales clínicos de sangrado o trombosis[8]. No es claro si determinar dosis ajustadas acorde con la actividad anti factor Xa durante el embarazo provee algún beneficio. [22]

WARFARINA

En contraste con la heparina, los antagonistas de la vitamina K están contraindicadas durante el embarazo porque cruzan la placenta y su uso se asocia con embriopatías (cuando se administran después de la 6ta semana de gestación), anormalidades en el sistema nervioso central, pérdida del embarazo y anticoagulación fetal con posibilidad de sangrado [8,18].

Sin embargo, ni la warfarina, el más común antagonista de la vitamina K usado en Norteamérica y el Reino Unido, ni el acenocumarol (conocido en Europa), son detectados en leche materna ni inducen efecto anticoagulante en los lactantes cuando la madre los consume, siendo un tratamiento seguro y efectivo, alternativo a la HBPM en puerperio [8,27,28, 29,30].

FONDAPARINUX

Existen datos limitados sobre el uso de fondaparinux en el embarazo. Los datos disponibles derivan de casos reportados o serie de casos, principalmente en embarazos avanzados[18], con reacción adversa severa a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina (TIH) [8,31]

ANTICOAGULANTES ORALES

Los inhibidores orales directos de la trombina tales como Dabigatran y los inhibidores del factor Xa como el Rivaroxaban, deben ser evitados durante el embarazo ya que cruzan la placenta y pueden tener posible efectos fetales adversos [32].

TROMBOLISIS

Los trombolíticos están relativamente contraindicados y su uso en el embarazo está reservada para el tratamiento de la EP masiva con colapso cardiovascular que atente la vida de la madre o para la TVP proximal extensa que compromete la viabilidad de la pierna [1,2,18,24,33,34].

FILTRO DE VENA CAVA

Los filtros de vena cava son usados en pacientes con ETEV recurrente a pesar de una adecuada anticoagulación, en quienes la anticoagulación está contraindicada por alto riesgo de sangrado, o en embarazadas en quienes la ETEV se ha desarrollado muy cerca del momento del parto, entre las 2-4 semanas antes del parto [2,24,31,33,34,35]. En las mujeres con el mayor riesgo de ETEV recurrente (TVP proximal o EP dentro 2 semanas del parto) puede insertarse temporalmente un filtro de vena cava inferior

antes del parto planificado y removerlo en postparto. [8]

La EP masiva es una emergencia médica que puede presentarse con shock, hipoxemia refractaria y/o disfunción ventricular derecha. La embarazada en shock o colapso debe ser evaluada por un equipo con experiencia clínica, incluido el obstetra consultante, quienes deben decidir, de forma individual, si la mujer recibirá HNF, terapia trombolítica o toracotomía con embolectomía quirúrgica. Si ocurre paro cardíaco, la reanimación cardiopulmonar debe ser realizada con la embarazada en decúbito lateral izquierda. La cesárea perimortem debe realizarse en 5 minutos si la resucitación no es exitosa y si la embarazada tiene más de 20 semanas de gestación o de acuerdo a la capacidad de atención neonatal disponible en el centro de salud donde se dispense la atención a la paciente. La HNF intravenosa es de preferencia en el tratamiento inicial de la EP masiva debido a su rápido efecto, extensa experiencia de su uso en esta situación y porque puede ser ajustada más fácilmente si la terapia trombolítica es administrada.[35]

¿Qué hacer al momento del parto?

El momento del parto merece especial atención y depende principalmente del intervalo de tiempo entre el diagnóstico de ETEV y la fecha esperada del parto, en particular, si ésta se manifiesta al término (2-4 semanas antes del parto) [22].

Varias opciones de parto en las mujeres que usan anticoagulante son posibles, incluyendo trabajo de parto espontáneo, inducción de parto o cesárea electiva y su elección depende de consideraciones obstétricas, hematológicas y anestésicas. Las mujeres con alto riesgo de ETEV recurrente (TVP proximal o EP cercana a la fecha de parto) pueden beneficiarse del parto planificado por inducción o cesárea, ya que el tiempo de duración sin anticoagulación es menor [8]. Estas pacientes pueden ser cambiadas a HNF intravenosa antes del parto planificado, la cual será descontinuada 4-6 horas antes de la inserción del catéter epidural.[8]

Para reducir el pequeño riesgo de hematoma epidural asociado con la anestesia neuroaxial, es prudente planear el parto de las embarazadas que estén recibiendo tratamiento con HBPM y descontinuar la misma 24 horas antes del parto programado[1,8]. Las embarazadas deben ser advertidas de descontinuar la inyección de heparina si sospecha el inicio del trabajo de parto. Las embarazadas en tratamiento con HNF subcutánea, deben suspenderla al menos 12 horas antes de la anestesia peridural [24].

La anestesia neuroaxial debe ser evitada en mujeres totalmente anticoaguladas o en quienes existe evidencia de coagulación alterada [24].Después del parto, la HBPM o HNF no debe ser administrada al menos por 4-6 horas después de la anestesia espinal o remoción del catéter espinal. [1,24]

¿Qué hacer en el periodo postnatal?

La reanudación de la terapia anticoagulante debe ser 4-6 horas después del parto vaginal o 6-12 horas después de la cesárea, para minimizar las complicaciones de sangrado [36,37]. Durante la lactancia o periodo postnatal, el cambio de heparina a warfarina es posible [22], por lo que debe ofrecerse su elección después de discutir sobre la necesidad de realizar pruebas sanguíneas regulares para monitorear la warfarina[1]. En caso del uso de warfarina en el periodo postnatal, la meta es mantener el INR entre 2.0-3.0. [8]

El riesgo aumentado de eventos trombóticos durante el embarazo se debe al estasis venoso y los cambios procoagulantes en la coagulación y fibrinolisis que ocurren fisiológicamente como preparación a la exigencia hemostática del parto. Sin embargo, este riesgo aumenta mucho más en el puerperio, 6 semanas después del parto, probablemente debido al daño endotelial adicional de los vasos pélvicos que ocurren durante el parto, extendiéndose quizás este riesgo relativo hasta las 12 semanas del parto, según estudios recientes[38,39]. Por esta razón se recomienda que el tratamiento anticoagulante en embarazadas con ETEV aguda debe mantenerse durante todo el embarazo y extenderse al menos por 6 semanas del postparto, con un mínimo de duración total de 3 meses [1,8,10,18].

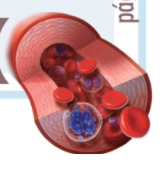
CONCLUSIONES

I.- Durante el curso del embarazo (antenatal)

1. La heparina es el agente farmacológico de elección para el tratamiento de la ETEV aguda durante el embarazo.
2. La HBPM es el anticoagulante de preferencia sobre la HNF en el tratamiento de la ETEV durante el embarazo, debido a su mejor perfil de seguridad.
3. Debido a los efectos adversos fetales, los antagonistas de la vitamina K (warfarina) no deben ser usados en el tratamiento de la ETEV durante el periodo antenatal.
4. No se recomienda el uso de inhibidores orales del factor Xa ni de los inhibidores directos de la trombina.
5. Las mujeres que usan antagonistas de la vitamina K regularmente y desean embarazarse, deben sustituir su uso por HBPM mientras intentan quedar embarazadas.
6. El Fondaparinux es la droga preferida en caso de alergia cutánea severa a la heparina o TIH.

II.- Momento del parto/cesárea

1. La terapia con HBPM debe ser descontinuada 24 horas antes del parto planificado (inducción de parto o cesárea).
2. Las embarazadas con ETEV aguda en tratamiento con HNF deben descontinuar la infusión intravenosa terapéutica al menos 4-6 horas antes del parto y las que reciben dosis subcutánea terapéutica, deben suspenderla 12 horas antes.
3. Se le debe advertir a la embara-



zada en tratamiento con HBPM o HNF, que al inicio del trabajo de parto o ante la sospecha del mismo, no debe colocarse la medicación.

III.- Durante la lactancia

1. La warfarina, HBPM y HNF no están contraindicadas durante la lactancia.
2. Se prefiere el uso de otro anticoagulante antes que el fondaparinux en este periodo.
3. Los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa están contraindicados durante la lactancia.
4. Las pacientes que usaban ASA a dosis baja por indicación vascular pueden continuar su medicación en este periodo.

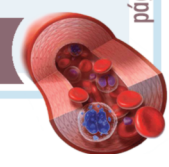
IV.- Periodo postnatal

1. La terapia anticoagulante debe reanudarse después de 4-6 horas del parto vaginal o 6-12 horas después de la cesárea.
2. El tratamiento anticoagulante para ETEV, ya sea con heparina o warfarina, debe mantenerse al menos durante 6 semanas del postparto, por un periodo total de 3 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Royal College Obstetricians and Ginecologist. Thromboembolic Disease in Pregnancy and Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline N 37-b. 2015 (https:/ / www .rcog .org .uk/ globalassets/ documents/ guidelines/ gtg-37b .pdf)
2. Chan WS, Kent NE, Rey E, Corbett T, David M, Douglas MJ, Gibson PS, Magee L, Rodger M, Smith RE. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2014; 36(6):527–53
3. James A, Konkle B, Bauer K. Prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy in patient with hereditary antithrombin deficiency. Int J Women's Health 2013;5:233-41
4. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al.; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006;132:171–96.
5. Monreal M, del Campo R, Papadakis E. Thrombophilia and venous thromboembolism: RIETE experience. Best Pract Res Clin Haematol 2012;25:285–94.
6. Thomson AJ, Greer IA. Acute management of suspected thromboembolic disease in pregnancy. In: Pavord S, Hunt B, editors. The Obstetric Hematology Manual. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. p. 91–8.
7. Said JM, Ignjatovic V, Monagle PT, Walker SP, Higgins JR, Brennecke SP. Altered reference ranges for protein C and protein S during early pregnancy: Implications for the diagnosis of protein C and protein S deficiency during pregnancy. Thromb Haemost 2010;103:984–8

8. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:2 Suppl: e691S-e736S.
9. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: study by direct fetal blood sampling under ultrasound. Thromb Res 1984;34:557–60.
10. Ian Greer. Pregnancy complicated by venous thrombosis. N Engl J Med 2015; 373 (6):540-7
11. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. J Thromb Haemost 2013; 11: 270-81.
12. Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 159: 293-9.
13. Dolovich L, Ginsberg JS. Low molecular weight heparin in the treatment of venous thromboembolism: an updated meta-analysis. Vessels 1997;3:4–11.
14. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 1999;130:800–9.
15. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a metaanalysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2004;140:175–83.
16. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005;106:401–7.
17. Galambosi PJ, Kaaja RJ, Stefanovic V, Ulander VM. Safety of low-molecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective controlled cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;163:154–9.
18. Shannon B, Middeldorp S, Rodger M, James A, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. J Tromb Thrombolysis 2016;41:92-128
19. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt BJ. Low molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? Lupus 2010; 19:3–12
20. Lennox C, Marr L; Reproductive Health Programme, Healthcare Improvement Scotland. Scottish Confidential Audit of Severe Maternal Morbidity. 9th Annual Report. [Edinburgh/Glasgow]: Healthcare Improvement Scotland; 2013.
21. Knol HM, Schultinge L, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, Erwich JJ, Meijer K. The risk of postpartum haemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. Thromb Res 2012;130:334–8.



22. Linnemann B, Scholz U, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A, Toth B, Bauersachs R. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). European Journal Vascular Medicine. Vasa 2016;45(2):103-18.
23. Nelson Piercy, Patel JP, Green B, Patel RK, Marsh MS, Davies JG, Arya R. Population pharmacokinetics of enoxaparin during the antenatal period. Circulation 2013; 128: 1462-9.
24. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012; 52(1):14–22
25. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. Br J Haematol 2006;133:19–34.
26. National Patient Safety Agency. Reducing treatment dose errors with low molecular weight heparins [http://www. nrls.npsa.nhs.uk/alerts/?entryid45=75208]. Accessed 2015 Jan
27. Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? Br Med J 1977; 1:1564-5.
28. McKenna R, Cole ER, Vasan V. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? J Pediatr 1983; 103:325-7.
29. Houwert-de Jong M, Gerards LJ, Tetteroo-Tempelman CAM, de Wolff FA . May mothers taking acenocoumarol breast feed their infants? Eur J Clin Pharmacol 1981; 21:61-4.
30. Fondavilla CG, Meschengieser S, Blanco A, Penalva L, Lazzari MA. Effect of acenocoumarine on the breast-fed infant. Thromb Res1989; 56:29–36.
31. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. Br J Haematol 2012;159:528–40
32. Tang AW, Greer IA. A systematic review on the use of new anticoagulants in pregnancy. Obstet Med 2013; 6: 64-71
33. Te Raa GD, Ribbert LSM, Snijder RJ, Biesma DH. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy; a case-report and review of literature. Thromb Res 2009;124:1-5.
34. Milford W, Chadha Y, Lust K. Use of a retrievable inferior vena cava filter in term pregnancy: case report and review of literature. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009; 49: 331-3.
35. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Maternal Collapse in Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 56. London: RCOG; 2011
36. Branch DW, Holmgren C, Goldberg JD. Practice Bulletin no 132: antiphospholipid antibody syndrome. Obstet Gynecol 2012; 120(6):1514-21
37. James A. Practice Bulletin no. 123: Thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol 2011;118(3):718–29
38. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med 2014; 370: 1307-15.
39. Konkle BA. Birth Defects. Res C EmbryoToday 2015;105(3):185-9.

Curriculum Autores

Dra. Maritza Duran Castillo

Médico Internista. Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Médico Internista en Clinica El Ávila Caracas. Fellow American College of Physician. Miembro de la Fundación Venezolana para la Prevención, Diagnostico y tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (Tromboprevent)

Dr. Ramez Constantino Chahin

Médico Internista. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular Clinica Médica y Terapéutica Universidad de Carabobo. Jefe Departamento y Coordinador del Postgrado de Medicina Interna del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Miembro de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Miembro de la Fundación Venezolana para la Prevención, Diagnostico y tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (Tromboprevent)

Dr. Héctor R Marcano Amador

Médico Internista. Ex Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Médico Especialista Clinica El Ávila – Caracas. Fellow American College of Physician (ACP).

Dra. María Alejandra Torres Viera

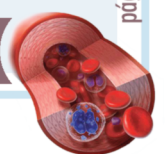
Médico Hematólogo. CSS Caracas. Comisión Nacional de Linfomas

Dra. Eglee Castillo González

Médico Internista y Cardiólogo (UCV).Especialista en Centro Policlínico Valencia. Miembro Fundador Fundación Venezolana de Insuficiencia Cardíaca y Miembro Fundador de la Fundación Venezolana para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de le Enfermedad Tromboembólica venosa y Arterial (Tromboprevent Fundación)

Dra. Lorena Oronoz Presutti

Cirujano Cardiovascular. Jefe Departamento de Cirugía Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde. Miembro Fundador de la Fundación Venezolana para la Prevención, Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa y Arterial (Tromboprevent Fundación)



Dr. Carlos Hartman Otero

Cirujano General MD. MASVC. MASVCP. FACS. Celebration Center for Surgery. Florida Hospital Celebration Health

Dr. Dubelis Nuñez

Médico Internista. Adjunto al Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde. Valencia. Profesor de Pregrado y Postgrado. Escuela de Medicina Universidad de Carabobo. Miembro Fundador de la Fundación Venezolana para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de le Enfermedad Tromboembólica venosa y Arterial (Tromboprevent Fundación)

Dr. Manuel Rivero Santiago

Especialista en Traumatología y Ortopedia. Adjunto al Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde Valencia. Miembro Fundador de la Fundación Venezolana para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de le Enfermedad Tromboembólica venosa y Arterial (Tromboprevent Fundación)

Dr. José Ayala Hernández

Médico internista. Profesor clínica médica y terapéutica A. Universidad Central de Venezuela. Ultrasonido Doppler vascular periférico

Dra. Doris López C.

Medico Nefrólogo. Especialista en Centro Policlínico Valencia. Miembro Fundador de la Fundación Venezolana para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa y arterial (Tromboprevent Fundación)

Dra. Cristina López Sánchez

Médico internista. Fellow patología médica del embarazo maternidad concepción Palacios. Miembro de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Dr. Ernesto Rondón

Médico Internista. Ex Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna Capitulo Zulia. Miembro de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Dr. Erik Lester Dávila Alcalá

Médico Internista adjunto al Servicio de Medicina II del Hospital Universitario de Caracas (HUC). Profesor instructor de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Medica B, Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela. Secretario General encargado de la junta directiva de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

Dra. María Inés Marulanda

Médico Internista. Ex Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Profesora del Postgrado de Medicina Interna Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde". Universidad de Carabobo. Coordinadora del Estudio EVES-CAM. Fellow American College of Physician (ACP).

Dra. Mariflor Vera

Médico Internista Especialista en Medicina Interna. Profesor Asociado- ULA. Miembro Junta Directiva Nacional de la SVMI.

Dra. Yemina Figuera

Médico Internista. Profesora de Postgrado y Adjunto al Servicio de Medicina Interna Hospital Manuel Núñez Tovar. Miembro de la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Dra. Carla Elizabeth Lozada Sánchez

Médico Internista. Adjunto del Servicio de Medicina B. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Prof. Agregado. Jefe de la Cátedra de Semiología Médica. Dpto. Clínico Integral del Sur. Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Doctorando. Programa Doctoral en Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

Dra. Virginia Salazar Matos

Médico Internista. Universidad Central de Venezuela. Fellow en Patología medica del Embarazo en la Maternidad Concepción Palacios- Caracas. Profesor de postgrado de Medicina Interna del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"- Caracas. Vicepresidenta de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Fellow American College of Physician (ACP)

Manual
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

BAYER

RIF: J-00030445-9