

Profilaxis del tromboembolismo venoso. Viejos aspectos y nuevos dilemas

RAMON NICASIO HERRERA

La eficacia de las estrategias para prevenir el tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes hospitalizados con riesgo para esta patología ha sido ampliamente demostrada. Con el reconocimiento de un número creciente de factores de riesgo para la recurrencia del TEV, el análisis clínico se ha tornado complejo. Como la embolia de pulmón continúa siendo la causa evitable más común de muerte intrahospitalaria, se debe mejorar la aplicación de las estrategias de prevención basadas en la evidencia, aunque existen aún controversias en aspectos no resueltos. Debe estimularse la aplicación de programas locales de prevención. También las guías para el uso apropiado de las estrategias de prevención del TEV deberían ser aplicadas y difundidas por todas las sociedades científicas médicas y quirúrgicas.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 3-10

Palabras clave: Tromboembolismo venoso. Factores de riesgo. Estrategias de prevención.

El tromboembolismo venoso (TEV) representa la tercera causa de muerte en el mundo occidental, precedido por las enfermedades cardiovasculares y el cáncer¹, con una incidencia, en los Estados Unidos de América, de 117 casos por cada 100.000 habitantes/año, y con una prevalencia de 249.000 nuevos casos por año^{1,2}. Estas cifras no han variado significativamente en las últimas décadas, aunque se dispone de más exámenes complementarios y se han ampliado los recursos terapéuticos¹.

En la actualidad, el TEV es considerado, desde el punto de vista evolutivo, un proceso patológico crónico con episodios recurrentes.¹ El 30% de los pacientes muere dentro de los 30 días, y uno de cada cinco sufre muerte súbita por embolia de pulmón. Alrededor del 30% de los casos que sobreviven presenta recurrencias tromboembólicas dentro de los 10 años de seguimiento, aunque la mayoría de las recurrencias se producen entre los 6 y los 12 meses posteriores al primer evento¹.

En la actualidad no se conocen las causas que producen las recurrencias tromboembólicas, aunque sabemos que están involucrados la persistencia de los factores de riesgo, los mecanismos genéticos, la presencia de una "memoria venosa" y probablemente la fleboinflamación.^{1,3,4-7} Por las mismas razones existe una acti-

va búsqueda de predictores y marcadores de recurrencias, sobre todo al finalizar el tratamiento antitrombótico.⁸⁻¹¹

Los factores de riesgo para TEV han sido clasificados en tres grandes grupos, de acuerdo con consensos internacionales^{13,14}: a) de índole general; b) asociados con procedimientos quirúrgicos; c) asociados con condiciones o procesos médicos. Si bien estas clasificaciones todavía conservan vigencia, la tendencia actual, desde el punto de vista profiláctico, es clasificarlos en transitorios o permanentes, de acuerdo con su persistencia en el tiempo¹⁵. Además, es necesario considerar que los factores de riesgo, especialmente los permanentes, no tienen solamente una potencialidad estática, entendiendo por tal el que la sumatoria de los mismos incrementa su potencialidad trombogénica⁵. También tienen una potencialidad dinámica, lo cual significa que la mayoría de ellos pueden incrementar su potencialidad trombogénica por sí mismos, además de persistir en el tiempo, como sucede, por ejemplo, con la edad, el índice de masa corporal y el cáncer.¹⁶

En relación con la presencia de factores de riesgo, un evento tromboembólico venoso puede ser definido como idiopático o secundario.^{17,18} Un evento trombótico idiopático no tiene una relación concausal evidente con los factores de riesgo; lo contrario sucede con los eventos tromboembólicos secundarios.

Se entiende que se realiza profilaxis primaria cuando se utilizan medidas farmacológicas, no farmacológicas o combinadas para evitar la producción de un primer evento tromboembólico; se realiza profilaxis secundaria cuando se utilizan medidas farmacológicas,

Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán.
Dirección postal: Ramón Nicasio Herrera. Marcos Paz 796, 3º
D. 4000 Tucumán. Argentina
e-mail: nicasioherrera@arnet.com.ar

La versión digitalizada de este trabajo está disponible en
www.fac.org.ar

no farmacológicas o combinadas para evitar las recurrencias tromboembólicas.

El TEV representa la causa de muerte más prevenible en pacientes hospitalizados ya que la profilaxis farmacológica reduce el riesgo de embolia de pulmón en el 75% de los pacientes sometidos a cirugía general¹⁹ y en el 57% de los pacientes internados por enfermedades médicas²⁰.

Los resultados del muy reciente estudio ENDORSE²¹, realizado sobre alrededor de 70.000 pacientes reclutados en 32 países, indican que el TEV es una patología universal, que se presenta en el 52% de los pacientes hospitalizados, y cuya profilaxis puede mejorar significativamente, puesto que sólo se instituyó en el 59% de los pacientes quirúrgicos y en el 40% de los pacientes con enfermedades médicas.

Estado actual de la profilaxis farmacológica primaria en pacientes quirúrgicos

A partir de la década del 70, y fundamentalmente como consecuencia de los trabajos de Kakkar y colaboradores²², se empezó a realizar profilaxis con heparina regular concentrada en los pacientes quirúrgicos. Se estratificó el riesgo de estos pacientes²³ y se comprobó claramente el beneficio de esta modalidad profiláctica. Algunos metaanálisis posteriores confirmaron que el uso de la heparina no fraccionada (HNF) redundó en una reducción significativa de la embolia de pulmón (EP) fatal y no fatal²⁴ y de las trombosis venosas profundas (TVP) en el 68% de los casos²⁵.

En la actualidad, la HNF mantiene plena vigencia como droga de primera línea para la profilaxis en pacientes quirúrgicos²⁶, especialmente en el medio hospitalario en el que la utilización de otros fármacos no resulta accesible por los elevados costos. Por este motivo la HNF fue utilizada por Becker y colaboradores en el estudio PRETEV (sobre el cual se presenta un trabajo en este número de la Revista).

La introducción de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en el mercado farmacéutico amplió el arsenal terapéutico para la realización de profilaxis farmacológica, y estableció la necesidad de efectuar estudios comparativos, en cuanto a seguridad y eficacia, respecto de la HNF.

Indudablemente, las HBPM ofrecen ventajas sobre la HNF.²⁷ En el metaanálisis de Clagett y colaboradores²⁵ se demostró una reducción del 80% en la incidencia postquirúrgica de TVP, y en el metaanálisis de Mismetti y colaboradores¹⁹, una disminución del 75% de EP en pacientes hospitalizados.

Cada HBPM debe ser considerada como una droga diferente, por sus diversas propiedades farmacológicas, pero en la práctica clínica no se ha podido demostrar, según metaanálisis realizados al respecto, una clara superioridad de una determinada HBPM sobre las otras.²⁸⁻³⁰ Cabe destacar que, si bien tanto la HNF como

las HBPM tienen el mismo antídoto (sulfato de protamina), esta droga actúa con más eficacia sobre la HNF porque tan sólo neutraliza el 60% de la actividad anti-Xa de las HBPM³¹.

En lo que respecta a los pentasacáridos, el fondaparinux se utiliza de 2,5 a 5 mg s.c. una vez por día, según el peso del paciente, y ha demostrado ser eficaz en la prevención del TEV, aunque no se ha comprobado que sea superior a la enoxaparina.³² En un metaanálisis que abarcó cuatro estudios para profilaxis en cirugía ortopédica mayor, se comprobó que no existen diferencias entre el fondaparinux y la enoxaparina en relación con la incidencia de EP fatal y de TVP sintomática, aunque se demostró una significativa reducción de la incidencia de TVP totales con fondaparinux³². No existen estudios de profilaxis con idraparinix. La gran desventaja que presentan los pentasacáridos es que no tienen un antídoto específico³².

Los anticoagulantes orales (AO) no han perdido vigencia en la profilaxis del TEV, especialmente en cirugía ortopédica mayor. La modalidad posológica utilizada es la prescripción en dos etapas: la primera etapa consiste en administrar 1-2,5 mg de warfarina diariamente para prolongar el tiempo de protrombina 2-3 segundos hasta el día de la cirugía; en la segunda etapa se administran 2,5-5 mg de warfarina por día, para mantener un RIN entre 2 y 3 durante el postoperatorio.³³

En un metaanálisis reciente, de Mismetti y colaboradores, que comparó los AO con las HBPM, se demostró que los AO fueron menos efectivos para prevenir el TEV, sin ninguna diferencia significativa en el riesgo de sangrado.³⁴

En cuanto a los inhibidores directos de la trombina (IDT), el ximelagatrán (retirado actualmente del mercado por su toxicidad hepática) demostró ser efectivo para la prevención de TEV en algunos estudios^{35,36}; presentaba las ventajas de ser administrado por vía oral y no necesitar monitoreo de la coagulación, y la desventaja de no tener antídoto.

El IDT en etapa más avanzada de desarrollo actualmente es el etexilato de dabigatrán. Algunos estudios multicéntricos con pacientes sometidos a cirugía ortopédica han demostrado que es al menos tan eficaz y seguro como la enoxaparina.³⁷⁻³⁹

Entre los inhibidores directos del factor Xa (IDXa), los más estudiados han sido el apixabán y el rivaroxabán. Este último mostró una eficacia y seguridad similar a la enoxaparina en un estudio de tromboprofilaxis en el reemplazo total de cadera; presenta la ventaja de la administración por vía oral, a una única dosis diaria, y además no necesita monitoreo de la coagulación; la desventaja es que no posee antídoto.⁴⁰

Estado actual de la profilaxis no farmacológica primaria en pacientes quirúrgicos

Los métodos no farmacológicos para prevención de

TEV en enfermos quirúrgicos incluyen la deambulacion precoz (DP), el uso de vendas elásticas (VE), la compresión elástica graduada (CEG), la compresión neumática intermitente (CNI)⁴¹ y la colocación de filtros permanentes o transitorios en vena cava inferior.

La acción profiláctica de la deambulacion precoz y de las diversas modalidades de compresión venosa actúan disminuyendo el estasis sanguíneo y activando la fibrinólisis.^{42,43} En el metaanálisis de Clagget y colaboradores²⁵, la CEG redujo la incidencia de TVP en el 64% de los casos.

Cuando la profilaxis farmacológica está contraindicada y el paciente presenta alto riesgo de producir TEV, se deben colocar, de manera preventiva, filtros en la vena cava inferior.^{44,3} Inicialmente, la colocación de filtros en la vena cava inferior se realizaba de manera permanente, pero el estudio multicéntrico de Decousus y colaboradores⁴⁵ demostró que los filtros permanentes perdían beneficio a los dos años del implante por la producción de TVP. Esta comprobación motivó el desarrollo de filtros de vena cava inferior transitorios, que pueden ser retirados cuando la profilaxis no es considerada necesaria⁴⁶. Los resultados de esta medida profiláctica han sido, en general, satisfactorios, aunque en nuestro país es una medida poco accesible por su elevado costo.

Estado actual de la profilaxis combinada primaria en pacientes quirúrgicos

Cuando los pacientes que van a ser sometidos a cirugía presentan un riesgo alto o muy alto de producir TEV se prefiere realizar profilaxis combinada.

Combinando la administración de aspirina con ejercicios intraoperatorios y postoperatorios más VE o CNI en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, Sarmiento y colaboradores⁴⁷ encontraron una incidencia de EP fatal del 0,13%, de EP no fatal del 0,94% y de TVP del 1,01%. También se combinan con éxito la HNF o las HBPM con las VE, CGE, y la CNI³.

Un trabajo de Turpie y colaboradores⁴⁸ demostró recientemente que el fondaparinux combinado con CNI fue más efectivo que la CNI sola para prevenir TEV en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal.

Estado actual de la extensión de la profilaxis primaria en pacientes quirúrgicos

Cuando se realiza profilaxis farmacológica primaria en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía ortopédica mayor, en general es suspendida entre los 7 y los 15 días del postoperatorio, o cuando el paciente es dado de alta. Sin embargo numerosos estudios retrospectivos han reportado una gran incidencia de TEV durante las 4 semanas posteriores al alta.⁴⁹

Por este motivo se realizaron cinco estudios prospectivos randomizados doble ciego en pacientes con reemplazo total de cadera, para evaluar la eficacia y

seguridad de la extensión de la trombo profilaxis con diferentes HBPM. En todos los estudios se realizó venografía bilateral antes de que el paciente fuese dado de alta, y una segunda venografía a los 35 días del postoperatorio. Se comprobó una reducción total de eventos tromboembólicos en el 50% de los casos, y no hubo hemorragias mayores durante la extensión de la tromboprofilaxis⁴⁹.

En dos metaanálisis realizados para clarificar la relevancia de la venografía como punto final se evaluó también la eficacia y seguridad de la extensión de la tromboprofilaxis en pacientes con reemplazo total de cadera y de rodilla. El primer metaanálisis fue realizado únicamente con HBPM; el segundo incluyó un estudio que realizó profilaxis con HNF⁴⁹. Ambos comprobaron que la eficacia de la reducción de eventos tromboembólicos sintomáticos fue similar a la reducción de TVP asintomáticas, y que la extensión de la tromboprofilaxis es más efectiva en el reemplazo total de cadera que en la cirugía de rodilla. Por otra parte, hubo un significativo exceso de sangrado menor. Los resultados de ambos metaanálisis soportan la evidencia de que las TVP asintomáticas, detectadas por venografía, representan un punto final válido subrogante para las TVP sintomáticas⁴⁹.

Para comprobar la eficacia y seguridad de la extensión de la profilaxis con AO se realizaron dos estudios controlados. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos: los que recibieron AO hasta ser dados de alta y los que continuaron con anticoagulación hasta cuatro semanas después. Los puntos finales de estos estudios comprobaron la existencia de TEV sintomático o de TVP proximal asintomática por ultrasonografía; se comprobó una reducción significativa del 5,1% al 0,5% de eventos trombóticos en los pacientes tratados con AO, pero existió una mayor incidencia de sangrado mayor en el grupo que recibió AO (5,1% *versus* 0,1%)⁴⁹.

Una fuerte evidencia avala el uso de HBPM para la extensión de la tromboprofilaxis en cirugía de reemplazo total de cadera o en cirugía de rodilla, con seguridad y eficacia. No sucede lo mismo con el uso de los AO, ya que existen pocos estudios que, si bien demuestran efectividad, a su vez comprueban mayor incidencia de sangrado mayor.

Hasta el momento se han realizado dos estudios para evaluar la extensión de la tromboprofilaxis en pacientes con cáncer sometidos a cirugía mayor abdominal electiva. El primero de ellos (estudio ENOXACAN⁵⁰) incluyó pacientes que iban a ser sometidos a cirugía por tumores malignos gastrointestinales o genitourinarios. En este estudio se administraron 40 mg de enoxaparina s.c., una vez por día, a todos los pacientes, durante 6 a 10 días; luego los pacientes fueron randomizados para continuar recibiendo enoxaparina por un período adicional de 21 días, o placebo. El primer punto final para valorar la eficacia fue detectar

TVP realizando venografía bilateral entre los días 25 y 31, confirmar EP por métodos imagenológicos, o ambos. La incidencia de TEV fue del 12% en los pacientes que recibieron profilaxis por una semana, y del 4,8% en los que recibieron profilaxis extendida. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a sangrado mayor o menor.

El segundo estudio (FAME⁵¹) fue un estudio multicéntrico, controlado y randomizado, que se realizó para investigar la duración óptima de la extensión de la trombopprofilaxis luego de una cirugía abdominal mayor, y comparar la eficacia de recibir una semana *versus* cuatro semanas de 5.000 UI s.c. de dalteparina, una vez por día. De los 590 pacientes sometidos a cirugía abdominal incluidos, 198 fueron operados por tener cáncer o por ser considerados de alto riesgo; los pacientes que recibieron extensión de profilaxis tuvieron una significativa reducción de eventos tromboembólicos comparados con los que recibieron profilaxis por una semana (7,3% *versus* 16,3% respectivamente). En el subgrupo de pacientes con cáncer, la extensión de la profilaxis redujo la incidencia de eventos tromboembólicos del 9,6% al 8,8% y la de TVP proximales, del 10,4% al 2,2% respectivamente.

La trombopprofilaxis prolongada con dalteparina reduce la incidencia de TEV en más de la mitad de los casos cuando se la compara con una semana de profilaxis en pacientes que van a ser sometidos a cirugía oncológica. No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de sangrado mayor o menor.

Aunque no exista una fuerte evidencia, como en el caso de la cirugía ortopédica, estos estudios sugieren que la extensión de la trombopprofilaxis en pacientes sometidos a cirugía oncológica debe ser realizada.

Estado actual de la profilaxis farmacológica secundaria en pacientes quirúrgicos y con enfermedades médicas

Luego del primer episodio de TVP, las guías internacionales³ aconsejan anticoagular durante tres meses, cuando el episodio se produjo por factores de riesgo transitorios, y durante seis meses cuando el evento tromboembólico es considerado idiopático. Sin embargo se ha comprobado que existe un porcentaje de recurrencias, estimado en alrededor del 3% al 4% por cada año, en los diez años posteriores.⁵² En personas de edad similar que no han padecido TEV, el riesgo de producirlo es de alrededor del 0,1% por año.⁵² Luego de un primer episodio de TEV, los pacientes presentan un riesgo de desarrollar recurrencias 40 veces más alto que aquellos que nunca padecieron TEV.⁵²

Sin embargo debemos considerar que los pacientes que padecen un primer episodio de TEV constituyen un grupo heterogéneo, y el riesgo de padecer recurrencias tromboembólicas luego de suspender la terapia anticoagulante difiere marcadamente entre ellos.⁵² Du-

rante la década pasada se realizaron algunos estudios para demostrar los beneficios de la anticoagulación prolongada. En dos de ellos (el estudio de la Sociedad Torácica Británica y el DURAC I) se demostró un beneficio significativo. Sin embargo, en un estudio de Agnelli y colaboradores y en el estudio DOTAVK no se comprobó el beneficio⁵³.

El metaanálisis de Pinedé y colaboradores constató que la anticoagulación durante un período de seis meses era más efectiva que durante tres meses, con mayor incidencia de sangrado, y en la revisión de Cochrane y colaboradores se demostró una mejoría en la eficacia con la prolongación de la anticoagulación, pero también con mayor riesgo de sangrado.⁵³

En tres estudios (LAFIT⁵⁴, PREVENT⁵⁵ Y PROLONG⁵⁶) se comparó el beneficio de prolongar la terapia anticoagulante oral en pacientes con TEV idiopático luego de haber completado al menos 3 meses de tratamiento inicial. Aunque el diseño de estos tres estudios fue similar hubo importantes diferencias entre ellos. El estudio LAFIT y el PROLONG utilizaron un RIN de 2 a 3 en el tiempo de prolongación de la profilaxis; el PREVENT, en cambio, utilizó un RIN de 1,5 a 2. Los resultados conjuntos de estos tres estudios indicaron una reducción de recurrencias en el 95% de los casos, con una duplicación del sangrado mayor respecto de los controles⁵².

Otros dos estudios randomizados (DURAC II⁵⁷ y ELATE⁵⁸) evaluaron la anticoagulación durante largo tiempo en pacientes con TEV; aunque no estudiaron si la terapia anticoagulante había sido suspendida o continuada luego de un primer evento tromboembólico idiopático, sirvieron para complementar los resultados de los tres estudios precedentes⁵². La anticoagulación prolongada incrementa el riesgo de sangrado, con una incidencia del 1% al 2% de sangrado mayor por año.⁵⁹ Durante la fase de extensión de la anticoagulación, más del 50% de estos sangrados son atribuibles a los anticoagulantes, con un incremento del sangrado mayor del 0,5% al 1% por año.⁵⁹

Comparando los resultados de los estudios PREVENT y ELATE se comprobó que la disminución de la intensidad de la anticoagulación no disminuye la incidencia de sangrado⁵⁹. Si bien estos estudios no fueron diseñados para estudiar muertes por EP o por cualquier otra causa, existe un riesgo relativo de muerte del 0,53% a favor de una estrategia anticoagulante más agresiva⁵⁹.

En los pacientes con TEV, el riesgo de recurrencia solamente se reduce durante la extensión de la anticoagulación, y no se mantiene luego de que el tratamiento es suspendido⁵⁹.

No existen estudios prospectivos que evalúen predictores de sangrado a largo plazo. Los estudios realizados en este sentido evalúan el riesgo de sangrado en los tres primeros meses de tratamiento⁵⁹. En el estudio ISCOAT⁶⁰ la media de seguimiento fue de un

año. En el de Beyth y colaboradores⁶¹ se evaluó el índice predictivo de sangrado acumulativo a cuatro años. Del análisis conjunto de estos estudios es razonable asumir que el riesgo de sangrado puede declinar luego de los primeros años⁶², pero sabemos que el predictor más probable de sangrado es la edad mayor de 65 años. Esta especulación no sería válida entonces para los pacientes mayores de esta edad que presentan un primer episodio de TEV⁶³.

Analizando críticamente los resultados de seguridad y eficacia de los estudios comentados, es probable que la decisión para establecer una anticoagulación prolongada deba ser personalizada, estableciéndose subgrupos de alto riesgo; y, en este sentido, los hombres mayores de 65 años con antecedentes tromboembólicos, con trombofilia o con cáncer, que desarrollan como primer evento trombótico una TVP proximal o EP, que presentan un primer evento tromboembólico idiopático, o quienes al suspender el tratamiento presentan D-dímeros elevados o trombos residuales, representan un subgrupo de alto riesgo. Por el contrario, las mujeres menores de 65 años, sin antecedentes tromboembólicos, sin trombofilia o cáncer, y que desarrollan como primer evento trombótico una TVP distal con factores de riesgo transitorios, sin D-dímeros elevados y sin trombosis residual después del tratamiento, constituirían un grupo de bajo riesgo⁵⁹.

En un metaanálisis de Iorio y colaboradores⁶⁴ se evaluó la seguridad y la eficacia de realizar el tratamiento inicial del TEV reemplazando los AO con HBPM, constatándose que administrar HBPM durante tres meses es efectivo y seguro, y que ésta puede ser considerada una alternativa válida cuando los AO están contraindicados y su administración es problemática.

El estudio CLOT⁶⁵ ha demostrado que, en pacientes con cáncer, prolongar la tromboprolifaxis utilizando inicialmente un mes dalteparina 200 UI s.c. por kg, una vez al día, seguida por la administración de 150 UI s.c. por kg una vez al día durante cinco meses, es más efectiva que los AO, reduciendo el porcentaje de recurrencia tromboembólica en el 52% de los casos; la mejoría en la eficacia no se asoció con un incremento en el riesgo de sangrado.

Estado actual de la profilaxis no farmacológica secundaria en pacientes quirúrgicos y con enfermedades médicas

No existe evidencia sobre el beneficio del uso de métodos de compresión venosa por largo tiempo como profilaxis secundaria para la prevención de recurrencias.³ En general, se asocia con métodos farmacológicos.

En lo que respecta a los filtros de vena cava inferior, deben ser colocados de manera permanente.¹⁵ Existen estudios que sugieren que no aporta beneficio adicional la colocación de filtros en vena cava inferior en pacientes que toleran la terapia anticoagulante.⁶⁶

Estado actual de la profilaxis farmacológica primaria en pacientes con enfermedades médicas

Si bien desde hace tiempo se sabe que uno de cada cuatro pacientes hospitalizados por razones médicas puede desarrollar TEV, y que la profilaxis con heparinas es efectiva para prevenirlo⁶⁷, recién en la última década se ha tomado conciencia de la importancia de estratificar el riesgo de estos pacientes, para poder realizar una adecuada tromboprolifaxis primaria.⁶⁸

Existen algunos *scores* disponibles que clasifican los factores de riesgo en relación con factores inherentes del paciente, de la enfermedad y de la situación clínica del enfermo, y sobre todo con la presencia de cáncer y el tipo de tratamiento instituido.⁶⁸ El estudio SIRIUS⁶⁹ demostró el efecto acumulativo de los factores de riesgo en pacientes con enfermedades médicas; el 60% de los pacientes con TVP tenían más de un factor de riesgo confirmado, y sólo el 18% del grupo control los tenía. Otros estudios^{70,71} comprobaron que la incidencia de TEV aumenta en relación con el número de factores de riesgo presentados por el paciente. Estos hallazgos son importantes porque también se informó que el 80% de los pacientes hospitalizados presenta al menos tres factores de riesgo reconocidos.⁷⁰

El metaanálisis de Mismetti y colaboradores avaló el uso de la HNF y de las HBPM para efectuar profilaxis primaria en pacientes con enfermedades médicas.⁷² Otros estudios, como el MEDENOX⁷³ y el PREVENT⁷⁴ demostraron la eficacia y la seguridad de diferentes HBPM comparadas con placebo, y el estudio PRINCE⁷⁵ comparó la enoxaparina *versus* HNF, comprobando también beneficio. El estudio ARTEMIS⁷⁶, comparando fondaparinux con placebo, demostró una reducción significativa de TVP asintomática sin causar mayor sangrado.

Estado actual de la profilaxis no farmacológica en pacientes con enfermedades médicas

Pocos estudios han evaluado la eficacia de los métodos de compresión venosa para prevenir TEV en pacientes con enfermedades médicas. Un estudio realizado en pacientes con *stroke* agudo sugirió que el porcentaje de TVP detectado por venografía, entre los 7 y 9 días posteriores al evento, fue más bajo que cuando se utilizó CEG con respecto a los controles, pero sin significación estadística.⁷⁷

En la actualidad, las guías internacionales³ recomiendan el uso de métodos no farmacológicos en los pacientes médicos con riesgo de TEV cuando la terapéutica anticoagulante está contraindicada.

Estado actual de la extensión de la profilaxis farmacológica en pacientes con enfermedades médicas

En términos generales, la duración de la profilaxis farmacológica en pacientes con enfermedades médicas

se extiende entre 6 y 12 días, o hasta que el paciente es dado de alta, aunque se ha observado que luego de suspender la profilaxis se producían eventos tromboembólicos. Por ejemplo, en el estudio MEDENOX se comprobaron ocho eventos tromboembólicos adicionales entre los días 15 y 110 posteriores al alta. En el estudio PREVENT fueron constatados cinco casos adicionales de TEV sintomáticos en el seguimiento hasta el día 90, comparados con el seguimiento hasta el día 21, en el grupo que utilizaba dalteparina. En el estudio ARTEMIS se constataron 4 casos de EP en la rama que utilizó fondaparinux. En el estudio de Goldhaber y colaboradores⁷⁸ se constataron 13 muertes por EP, 11 de las cuales se produjeron a pesar de que los pacientes recibían profilaxis, lo cual ha sugerido que una profilaxis inadecuada es tan perjudicial como la suspensión de la profilaxis.

Todos esos resultados motivaron la realización de estudios de extensión de tromboprofilaxis en pacientes médicos. El estudio FRONTLINE⁷⁹ reclutó 4.000 enfermos con cáncer, médicos y quirúrgicos. Cuando la profilaxis fue prescrita, se extendió durante más de 90 días en pacientes que recibían tratamiento quimioterápico, y profilaxis indefinida en aquellos pacientes con cáncer avanzado y tratamiento quimioterápico. El estudio comprobó que el 50% de los cirujanos encuestados prescribía profilaxis, en tanto que sólo el 5% de los oncólogos lo hacía.

En la actualidad se encuentra en desarrollo el estudio EXCLAIM⁸⁰ que reclutó 4.800 pacientes, con 40 o más años de edad, con enfermedades médicas, para comparar la eficacia y seguridad de la administración, en pacientes externados, de enoxaparina 40 mg s.c./día, durante 28 días *versus* placebo. Ambas ramas recibirán, durante su internación, profilaxis previa con enoxaparina durante 10 días. La incidencia de TVP se comprobará mediante ultrasonografía bilateral, y la de EP por Scan V/Q o tomografía computarizada. El punto final secundario será comparar la eficacia de la extensión de la profilaxis, evaluando a los 3 meses la incidencia de TEV sintomático, y la mortalidad a los 3 y 6 meses; la seguridad será evaluada por la incidencia de hemorragias durante los meses de seguimiento.

Es necesario enfatizar, como proponen Becker y colaboradores, la necesidad de concientizar a los cardiólogos acerca de la importancia de realizar una adecuada profilaxis primaria y secundaria con el fin de disminuir la incidencia y la prevalencia del tromboembolismo venoso.

SUMMARY

PROPHYLAXIS OF VENOUS THROMBOEMBOLISM. OLD ASPECTS, NEW DILEMMAS

The efficacy of prophylactic strategies to prevent venous thromboembolism (VTE) in at risk hospitalised patients has been well demonstrated. With the recognition of an increas-

ing number of risk factors for recurrence, the picture becomes increasingly complex. Because pulmonary embolism remains the most common preventable cause of in hospital death, evidence based thromboprophylaxis should be better. Many controversial exist regarding unresolved issues. Work is needed to improve prevention of VTE in hospitalised patients. Local programmes are effective and should be promoted. Guidelines supporting the appropriate use of prophylactic strategies should be endorsed by all medical and surgical societies.

Key words: Venous thromboembolism. Risk factors. Prophylactic strategies.

Bibliografía

1. Heit JA: Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1611-1617.
2. Sorensen HT: Venous thromboembolism and the concepts of the incidence and mortality. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 690-691.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA y col: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
4. Reitsma P, Rosendaal F: Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: The Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 619-622.
5. Anderson F, Wheeler H: Physician practices in the management of venous thromboembolism. A community-wide survey. *J Vasc Surg* 1992; 15: 707-714.
6. Fox E, Kahn S: The relationship between inflammation and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2005; 94: 362-365.
7. Eriksson E, Karlof E, Lundmark K y col: Powerful inflammatory properties of large vein endothelium in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 723-728.
8. Murin S, Romano P, White R: Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 407-414.
9. Prandoni P, Lensing A, Prins M y col: Residual vein thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86 (Suppl): OC 851.
10. Palareti G, Legnani C, Cosme C y col: Risk of venous thromboembolic recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
11. Hron G, Eichinger S, Weltermann A y col: Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 752-756.
12. Altman R, Scazzioti A, Rouvier J: Los mecanismos de la trombosis. *En: Altman R y col: Trombosis (Tomo I). Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento.* Buenos Aires, Librería Akadia Editorial 2005; pp 101-122.
13. Haas S: European consensus statement on the prevention of venous thromboembolism. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1993; 4: 55-58.
14. Alpert J, Dalen J: Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36: 417-422.
15. White H, Murin S: Is the current classification of venous thromboembolism acceptable? No. *Thromb Haemost* 2004; 2: 2262-2263.
16. Heit J, Silverstein M, Mohr D y col: The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86: 452-463.
17. Kearon C: Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 1-22.
18. Baglin T, Luddington R, Brown K y col: Incidence of recur-

- rent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-526.
19. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY y col: Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-930.
 20. Dentali F, Douketis JD, Gianni M y col: Meta-analysis: anti-coagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278-288.
 21. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, for the ENDORSE Investigators: Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-394.
 22. Kakkar W, Corrigan T, Spindler J y col: Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery: a double-blind, randomized trial. *Lancet* 1972; 2: 101-106.
 23. Rouvier J, Scazziota A: Los factores de riesgo y la predisposición a la trombosis. *En: Altman R. y col: Trombosis (Tomo I). Fisiología, mecanismo de enfermedad y tratamiento.* Buenos Aires, Librería Akadia Editorial 2005; pp 173-246.
 24. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S y col: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-1173.
 25. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts WH y col: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 14: 531S-560S.
 26. Toohar R, Middleton P, Pham C y col: A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. *Ann Surg* 2005; 41: 397-415.
 27. Pérez-Requejo JL: Las heparinas regulares no fraccionadas y las heparinas de bajo peso molecular. *En: Altman R. y col: Trombosis (Tomo I). Fisiología, mecanismo de enfermedad y tratamiento.* Buenos Aires, Librería Akadia Editorial 2005; pp 333-335.
 28. Planes A, Vochelle N, Fagola M y col: Comparison of two low molecular weight heparins for the prevention of postoperative venous thromboembolism after elective hip surgery. *Reviparin Study Group. Blood Coag Fibrinol* 1998; 9: 499-505.
 29. Planes A, Samama MM, Lensing AW y col: Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement. Comparison between two low-molecular-weight heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost* 1999; 81: 22-25.
 30. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD y col: A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181-188.
 31. Woltz M, Weltermann A, Nieszpaun-Los M y col: Studies on the neutralizing effects of protamine on unfractionated and low molecular weight heparin (Fragmin) at the site of activation of the coagulation system in man. *Thromb Haemost* 1995; 73: 439-443.
 32. Luciardí HL, Berman S: Los pentasacáridos. *En: Altman R. y col: Trombosis (Tomo I). Fisiología, mecanismo de enfermedad y tratamiento.* Buenos Aires, Librería Akadia Editorial 2005; pp 359-373.
 33. Francis CW, Marder VJ, Everts CM y col: Two-step warfarina: prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *J Am Med Acad* 1983; 249: 374-378.
 34. Mismetti P, Laporte S, Zufferey P y col: Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1058-1070.
 35. Eriksson BI, Arfwidsson AC, Frison L y col: Dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after hip or knee replacement: METHRO I. *Thromb Haemost* 2002; 87: 231-237.
 36. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P y col: Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-1447.
 37. Eriksson BI, Dahl OE, Buller HR y col, for the BISTRO II Study Group: A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3:103-111.
 38. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N y col: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-956.
 39. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N y col, for the RE-MODEL Study Group: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007 (Aug 24) (Epub ahead of print).
 40. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE y col: A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939) for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006;114: 2374-2381.
 41. Brizzio EO: La compresión en las trombosis venosas superficiales y profundas. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 2001; 14: 104-108.
 42. Agu O, Hamilton G, Baker D: Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86: 992-1004.
 43. Zajkowski PJ, Proctor MC, Wakelield TW y col: Compression stocking and venous function. *Arch Surg* 2002; 137: 1064-1068.
 44. Page Y, Decousus H, Tardy B y col: Criteria for prophylactic caval interruption in venous thromboembolism: a survey. *Am Rev Respi Dis* 1993; 147 (Suppl:A): 1001 abstract.
 45. Decousus H, Leizoroviez A, Parent I y col: A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
 46. Imbertí D, Bianchi M, Farina A y col: Clinical experience with retrievable vena cava filters: results of a prospective observational multicenter study. *Thromb Haemost* 2005; 3: 1370-1375.
 47. Sarmiento A, Gosgawi AD: Thromboembolic prophylaxis with the use of aspirin, exercise, and graded elastic stockings or intermittent compression devices in patients manager with total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 339-346.
 48. Turpie AGG, Bauer KA, Caprini JA y col, on behalf of the Apollo investigators: Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1854-1861.
 49. Kher A, Samama MM: Primary and secondary prophylaxis of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins: prolonged thromboprophylaxis, an alternative to vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 473-481.
 50. Barqgqvist D, Agnelli G, Cohen AT y col, for the ENOXACAN II investigators: Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-980.
 51. Rasmussen MS, Wille-Jorgense P, Jorgensen IN y col: Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight

ARTICULOS DE REVISION

- heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy. *Blood* 2003; 102: abstract 186.
52. Kearon C: Indefinite anticoagulation after a first episode of unprovoked venous thromboembolism: yes. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2330-2335.
 53. Schulman S: Unresolved issues in anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1464-1470.
 54. Kearon C, Gent M, Hirsh J y col: A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-907.
 55. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson R y col for the PREVENT investigator: Long-term, low-intensity warfarin therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-1434.
 56. Palareti G, Cosme B, Legnani C y col: D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-1789.
 57. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M y col: The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-398.
 58. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ y col: Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-639.
 59. Baglin T: Unprovoked deep vein thrombosis should be treated with long-term anticoagulation – no. *Thromb Haemost* 2007; 5: 2336-2339.
 60. Palareti G, Leali N, Cocheri S y col: Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-428.
 61. Beyth, Quinn LM, Landefeld CS: Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-99.
 62. Hirsh J, Lee AY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99: 3102-3110.
 63. Rosendaal FR, van Hylekama Vlieg A, Doggen CJ: Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl I): 310-317.
 64. Iorio A, Guercina F, Pini M: Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1906-1913.
 65. Lee AYY, Levine MN, Baker RI y col, for the CLOT Investigators: Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-153.
 66. Billett HH, Jacobs LG, Madsen EM y col: Efficacy of inferior vena cava filters in anticoagulated patients. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1848-1853.
 67. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ y col: The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 1996; 26: 65-71.
 68. Zakai NA, Weight J, Cushman M: Risk factors for venous thrombosis in medical inpatients: validation of a thrombosis risk score. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2156-2161.
 69. Samama MM: An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: SIRIUS study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-3420.
 70. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ y col: A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
 71. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ y col: The prevalence of risk factor for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1660-1664.
 72. Mismetti P, Laporte-Smitsidis S, Tardy B y col: Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83: 14-19.
 73. Samama MM, Cohen AT, Dramon JY y col, for the Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin study group: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
 74. Cohen AT, Turpie AG, Leizorovicz A y col, for the PREVENT Medical Thromboprophylaxis study group: Thromboprophylaxis with dalteparin in medical patients: which patients benefit? *Vasc Med* 2007; 12: 123-127.
 75. Kleber FX, Uit C, Vogel G y col, for the PRINCE study group: Randomised comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145: 614-621.
 76. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS y col, for the ARTEMIS investigators: Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006; 332: 324-329.
 77. Muir KW, Watt A, Baxter G y col: Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000; 9: 359-364.
 78. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC: New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000; 118: 1680-1684.
 79. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM y col: Venous thrombosis in cancer patients: insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003; 8: 381-388.
 80. Hull RD, Schellong SM, Tapson y col: Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombol* 2006; 22: 31-38.

La más aguada de las tintas es más confiable que la mejor memoria.

PROVERBIO CHINO