

Prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

Luis Antonio Meillón-García*

Departamento Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D. F., México

RESUMEN

La ETV es una causa creciente de morbilidad y de mortalidad. Con frecuencia es una enfermedad silenciosa, cuya primera manifestación puede ser la muerte súbita por embolia pulmonar (EP). En México, se encuentra en 15% de las necropsias y se diagnostica en vida sólo en 20% de los casos. Es una enfermedad prevenible cuando se identifican los pacientes que están en riesgo de padecerla. Se considera la primera causa prevenible de muerte en pacientes hospitalizados. Para la prevención de la ETV se cuenta con métodos mecánicos y farmacológicos. Las medidas preventivas deben realizarse acordes con el riesgo del paciente y mientras persista dicho riesgo. Existen guías de práctica clínica que pueden consultarse para elegir los métodos idóneos para su prevención. Una vez que se presenta, la ETV debe tratarse de forma oportuna y eficaz para reducir las secuelas y las posibilidades de recurrencia que suelen ser elevadas. El tratamiento se divide en la fase aguda, en donde se usan las heparinas y sus derivados, así como la fase crónica donde se administran las HBPm, y predominantemente los antagonistas de la vitamina K. Se describen las recomendaciones más recientes para la prevención y tratamiento de la ETV.

Palabras clave:

Enfermedad tromboembólica venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, anticoagulantes, prevención de la trombosis venosa, tratamiento de la ETV.

SUMMARY

Venous thromboembolic disease (VTD) is an increasing cause of morbidity and mortality. It is often a silent disease whose initial manifestation may be sudden death due to pulmonary embolism. In Mexico, it is found in 15% of autopsies and is diagnosed in living patients in only 20% of cases. It is a preventable disease when patients who are at risk are identified. It is considered the leading cause of preventable death in hospitalized patients. There are pharmacological and mechanical methods available for the prevention of VTD. Preventive measures must be consistent with the risk of the patient and as long as that risk persists. Clinical practice guidelines are available to choose suitable methods for prevention of VTD. Once it occurs, VTD must be addressed in a timely and effective manner in order to reduce the effects and the high tendency for recurrence. Treatment is divided into the acute phase, where heparin and its derivatives are used, and the chronic phase, where LMWSH and predominantly vitamin K antagonists are used. The most recent recommendations for the prevention and treatment of VTD are described.

Key words:

Venous thromboembolic disease, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulants, prevention, treatment

Introducción

La ETV comprende dos entidades clínicas que son la Trómbosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). Existen diversas razones para agrupar estos dos padecimientos, como son las siguientes: más de 90% de las EP proviene de trombos de TVP de las extremidades inferiores, hasta 50% de los pacientes con TVP proximal desarrolla EP asintomática y hasta en 70% de las EP se encuentra una TVP.

La ETV es la tercera enfermedad vascular en los EU.

Ocurren entre 200 mil a 600 mil casos cada año y ocasionan entre 60 mil a 200 mil muertes por EP.^{1,2} En México, en un estudio que analizó 10 años de necropsias en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI, se encontró que 15% de las necropsias tenía EP y solamente en 20% de ellas se hizo el diagnóstico en vida.³ Un nuevo estudio, 10 años después, no demostró un cambio significativo en la frecuencia de EP en autopsias (Meillón, datos no publicados).

La ETV suele ser una enfermedad silenciosa: 90% de las TVP distales y 50% de las proximales son asintomáticas y hasta 20% de las muertes súbitas se deben a EP. Por el

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Luis Antonio Meillón-García. Departamento Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06720 México D. F., México. Tel: (55) 5627 6900, Ext. 21406. Correo electrónico: lmeillon@prodigy.net.mx

Cuadro I. Niveles de riesgo de ETV y profilaxis antitrombótica recomendada en pacientes hospitalizados⁴

Niveles de riesgo	Riesgo aproximado de TVP sin profilaxis	Recomendaciones de profilaxis
Bajo riesgo Cirugía menor en pt ambulatorio Pts no quirúrgicos ambulatorios	< 10%	No se recomienda profilaxis específica Ambulación temprana y «agresiva»
Riesgo Moderado Cirugía general, ginecológica abierta y urológica Pts no quirúrgicos encamados Riesgo moderado de ETV + Riesgo alto de hemorragia	10 – 40%	HBPM (a dosis recomendadas) o HNF 5000 U cada 12 h o Fondaparinux (a dosis recomendadas) Profilaxis Mecánica
Riesgo alto Artroplastia de cadera o de rodilla, fractura de cadera. Trauma mayor, o lesión espinal. Riesgo alto de ETV + Alto riesgo de hemorragia	40 – 80%	HBPM (a dosis recomendadas) o Fondaparinux (a dosis recomendadas) Antagonistas de la Vitamina K con INR de 2-3. Profilaxis Mecánica.

contrario, sólo en 30% de los casos con sospecha de ETV, se confirma el diagnóstico. Es decir, el diagnóstico clínico tiene bajo valor predictivo positivo y negativo, y es por ello que se han ideado puntajes diagnóstico y algoritmos que ayudan a mejorar la probabilidad diagnóstica.

Prevención de la ETV

Como el diagnóstico oportuno es poco factible y las consecuencias de una EP pueden ser muy graves, incluso fatales, es claro que deben efectuarse medidas profilácticas en los pacientes que están en riesgo.

En efecto, existe evidencia de alto nivel que respalda el uso de profilaxis en la ETV y que se basa principalmente en tres factores: la alta prevalencia de la ETV, la gravedad de sus complicaciones y la alta eficacia y seguridad de las medidas de prevención antitrombótica.⁴

Casi todos los pacientes hospitalizados tienen al menos un factor de riesgo de ETV y 40% tiene tres o más. Entre 10-40% de los pacientes quirúrgicos o no quirúrgicos desarrolla TVP confirmada objetivamente. Estas últimas cifras aumentan hasta el 40-60% en pacientes de muy alto riesgo como los de cirugía ortopédica mayor.⁴

En un estudio reciente, la ETV ocupó el segundo lugar como causa de complicaciones y estancia médica prolongada, el tercer lugar como causa de mortalidad y costo excesivo de la atención médica.⁵ La EP es la primera causa prevenible de muerte en el hospital y la estrategia número uno para mejorar la seguridad de los pacientes hospitalizados.⁶

Por lo anterior, se recomienda que cada hospital tenga un método de evaluación del riesgo de ETV y que se practique de forma activa, de preferencia al ingreso del paciente para aplicar de forma activa la prevención antitrombótica acorde con el riesgo de los pacientes.

La forma más práctica de llevar a cabo la prevención, es clasificar a los pacientes dentro de alguno de los grupos de riesgo ya establecidos y aplicar las medidas antitrombóticas

acordes con el riesgo de trombosis, pero también de acuerdo con el riesgo de hemorragia (Cuadro I).

Para que la prevención sea eficaz se requiere, además de que sea acorde con el riesgo, que se aplique durante el tiempo en que persista el riesgo; por ejemplo, en el caso de la cirugía ortopédica de reemplazo de cadera, se recomienda que la prevención se use hasta el día 35 del posoperatorio.⁴

Los recursos para realizar la prevención de la ETV se dividen en mecánicos y farmacológicos. Los primeros son diversos (Cuadro II) y tienen la ventaja de no incrementar el riesgo de hemorragia, que los hace ideales en los pacientes con riesgo alto de hemorragia, sin embargo, tienen también algunos inconvenientes (Cuadro III). Son de gran utilidad en los pacientes de alto riesgo porque se pueden combinar con los métodos farmacológicos sin que se aumente el riesgo de hemorragia.

Con respecto a los métodos farmacológicos, existen varios medicamentos antitrombóticos. No es posible analizar cada uno de ellos en este manuscrito, se recomienda revisar la más reciente guía de la ACCP donde se detallan cada uno de ellos.⁴

Con respecto a las heparinas, las ventajas de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) sobre la heparina no fraccionada (HNF) han propiciado que se prefieran a pesar de que su costo es más elevado. Se recomienda indistintamente la HNF o las HBPM en los pacientes con riesgo moderado, pero se prefieren las HBPM en los de riesgo alto. Es importante señalar que las distintas HBPM, aunque con efecto farmacológico semejante, no son intercambiables y deben ser conside-

Cuadro II. Profilaxis no farmacológica

Hidratación adecuada
Elevar miembros inferiores
Medias elásticas de compresión graduada
Movilización temprana pasiva y/o activa
Ambulación temprana
Compresión neumática
Filtros de vena cava

Cuadro III. Ventajas y limitaciones de la profilaxis mecánica**Ventajas**

- No incrementan el riesgo de hemorragia
- Pueden usarse en pts de riesgo alto de hemorragia
- Eficacia demostrada en varios grupos
- Pueden aumentar la eficacia de los métodos farmacológicos
- Pueden reducir el edema de los miembros inferiores

Limitaciones

- Existen menos estudios que con los métodos farmacológicos
- No existen estándares para tamaño, presión, o variables fisiológicas
- Algunos nunca se han demostrado en estudios clínicos
- Casi todos los estudios carecen de cegamiento y pueden tener desviaciones
- En grupos de riesgo alto son menos eficaces que la terapia farmacológica
- Mayor efecto para reducir la TVP distal que la proximal
- Efecto desconocido prevenir EP y muerte
- Puede reducir o retrasar el uso de profilaxis más eficaz
- Mala adherencia de paramédicos y pacientes
- Los estudios clínicos pueden sobre-estimar su utilidad comparado con el uso habitual
- Costo: depende de su disponibilidad, accesibilidad, limpieza y uso óptimo.

radas como fármacos diferentes. Generalmente se usan a dosis fijas salvo cuando existe disfunción renal grave (≤ 30 mL/min) (Cuadro IV) u obesidad importante (IMC: >32 Kg/m²), se recomienda en estos casos el ajuste de la dosis de acuerdo a los niveles de anti-Xa.

El fondaparinux es un pentasacárido sintético que se recomienda debido a que es, al menos, tan eficaz como las HBPM (Cuadro I). En México, por diversas causas (principalmente no médicas) se ha usado poco.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) tampoco se utilizan en nuestro país en el contexto de la prevención de la ETV en pacientes hospitalizados debido, seguramente, a las limitaciones que tienen por sus múltiples interacciones con fármacos y alimentos, así como al inicio lento de su efecto, y al estricto control de laboratorio que requieren.

Así mismo, es conveniente mencionar que la aspirina no está recomendada para la prevención de la ETV.⁴

Existen varios anticoagulantes nuevos, la mayoría está en estudios de fase II o III y algunos otros, como el rivaroxabán

o dabigatrán ya están disponibles en nuestro país. Los nuevos anticoagulantes se revisan en otra sección de este simposium.

“Timing” o Momento de aplicación: los diferentes fármacos utilizados para la prevención de la ETV se han administrado en momentos diferentes respecto al momento de la cirugía, esto es particularmente importante en la cirugía ortopédica. Por ejemplo, la enoxaparina se usa 12 h antes o después de la cirugía, el fondaparinux 6 h después, el ribaroxabán 6-8 h después, el dabigatrán 1-4 h después (al 50% de la dosis). Esta gran heterogeneidad influye en los resultados, pues entre más cerca de la cirugía está la aplicación se espera mayor eficacia pero más hemorragia, sin embargo, lo más importante es que no son totalmente comparables y deben usarse, por lo tanto, en el tiempo que marca el laboratorio fabricante en la IPP.

Tratamiento de la ETV**Fase aguda**

El tratamiento de la ETV debe iniciarse tan pronto se confirme el diagnóstico por métodos objetivos y el efecto anticoagulante óptimo debe alcanzarse a la brevedad posible, luego de iniciar el tratamiento.⁷ Se recomienda iniciar el tratamiento anticoagulante en los pacientes con alto índice de sospecha de ETV, mientras se confirma objetivamente el diagnóstico (Recomendación Nivel IC).

Si bien los estudios de eficacia y seguridad son semejantes en pacientes con TVP que con EP, existen algunas diferencias a considerar, por ejemplo, los pacientes con EP:

1. Tienen mayor riesgo de muerte temprana (en el mes siguiente a la trombosis) que los pacientes con TVP.
2. Tienen tres veces más riesgo de recurrir con EP (60% vs 20%).
3. Las secuelas son más graves (hipertensión arterial pulmonar en vez de síndrome posflebítico).

Estas tres características pueden justificar un tratamiento más intenso (trombolisis, filtro en vena cava o anticoagulación más prolongada) en el caso de EP que en el caso de TVP.⁷

El tratamiento inicial tanto de la TVP como de la EP puede realizarse con HNF por vía intravenosa (IV), con HBPM subcutáneas (SC) o con fondaparinux SC (Nivel IA). En el caso de la EP debe valorarse además la posibilidad de tratamiento fibrinolítico, cuya indicación debe individualizarse.

HNF: debe iniciarse con un bolo de 5,000 UI o 80 UI/Kg seguida de infusión continua a dosis de 1,300 UI/h o 18U/Kg/h. Se recomienda el uso de nomogramas para ajustar el TTPa a 2-2.5 veces el testigo.

Cuadro IV. Ajuste de dosis de enoxaparina recomendado en pts con disfunción renal grave (<30 mL/min)

Indicación	Dosis en función renal normal	Dosis en disf renal grave (<30mL/min)
Profilaxis en cirugía general	40 mg cada 24 h	30 mg cada 24 h
Profilaxis en cirugía mayor de cadera o de rodilla	30 mg cada 12 h	30 mg cada 24 h
Profilaxis en pts no quirúrgicos con enf. aguda	40 mg cada 24 h	30 mg cada 24 h
Tratamiento de TVP o EP en pts hospitalizados	1 mg/Kg cada 12 h o 1.5 mg/Kg cada 24	1 mg/Kg cada 24 h
Tratamiento en TVP o EP en pts ambulatorios	1 mg/Kg cada 12 h	1 mg/Kg cada 24 h

HBPM: la más usada en México es la enoxaparina. Se administra a dosis de 1 mg/Kg cada 12 h o 1.5 mg/Kg cada 24 h. La otra HBPM disponible es la nadroparina, las dosis dependen del peso del paciente, por lo que se recomienda consultar el inserto con la IPP. Las HBPM se eliminan de forma predominante por la vía renal y por lo tanto, los pacientes con disfunción renal (≤ 30 mL/min), tienen mayor riesgo de hemorragia, incluso cuando se usan a dosis profilácticas, sobre todo si se usan por tiempo prolongado. En la enoxaparina existe evidencia de que el ajuste de la dosis en estos casos disminuye el riesgo de hemorragia (Cuadro IV).⁸ En los pacientes con disfunción renal grave (<20 mL/Kg), se recomienda usar HNF en vez de HBPM. No se requiere medir su efecto a través de los niveles de anti-factor Xa salvo en casos especiales como falla renal o embarazo.

Fondaparinux: la dosis varía según el peso: <50 Kg: 5 mg, 50-100Kg: 7.5 mg, >100 Kg: 10 mg. Se aplica por vía SC cada 24 h. La dosis debe ajustarse cuando hay disfunción renal.

HNF IV vs HBPM: existen varios estudios bien diseñados, así como diversos meta-análisis que comparan estos fármacos.

En la TVP, las HBPM se asocian a menor recurrencia de trombosis, menos hemorragia mayor y menor mortalidad. La mayoría de los casos que originó menor mortalidad fue en pacientes con cáncer.⁷ Se juzga como evidencia IA.

En la EP, las HBPM han mostrado ser tan eficaces como la HNF, en un meta-análisis de estudios de pts con EP, las HBPM mostraron tendencia a menor recurrencia de trombosis, menos hemorragia mayor y semejante mortalidad.⁹

Fondaparinux vs HBPM: los estudios Matisse mostraron evidencia de "no inferioridad" del fondaparinux en comparación con las HBPM tanto en la TVP como en la EP. Se considera evidencia IA. El fondaparinux es una opción cuando existe trombocitopenia inducida por heparinas.

Se recomienda usar HNF, HNF o fondaparinux por un mínimo de cinco días y posteriormente continuar con un anticoagulante oral, hasta ahora para esta indicación, los aprobados son solamente los AVK. Habitualmente cinco días de tratamiento son igualmente eficaces que 10 días y el usar las heparinas por <7 días reduce el riesgo de la trombocitopenia inducida por heparina.

Recomendaciones:⁷ Se usará, siempre que sea posible, una HBPM SC en vez de HNF IV para el tratamiento de la TVP y de la EP submasiva (Grado IA). En los casos de EP masiva, o cuando hay duda sobre la correcta absorción subcutánea o en los pacientes en los que se pretende usar tratamiento trombolítico, se sugiere usar HNF IV en vez de otras opciones (Grado 2C).

Trombolisis: en la EP con compromiso hemodinámico, se recomienda el uso de trombolisis a menos que haya contraindicación por riesgo de hemorragia (Grado IB). La decisión del uso del tratamiento trombolítico, depende de la evaluación clínica de la gravedad de la EP, pronóstico y riesgo de hemorragia. Para la mayoría de los casos de EP se recomienda no usar terapia trombolítica (Grado IB).

Fase crónica

El riesgo de recurrencia de la trombosis tiene relación con el tiempo transcurrido después del episodio agudo, así como

con la permanencia de los factores de riesgo y del trombo. Un factor determinante de dicha recurrencia es la eficacia del tratamiento en la fase aguda.

En los pacientes que no reciben tratamiento a largo plazo, por un mínimo de seis meses, la extensión o recurrencia de la trombosis puede ser hasta de 50%.

Los AVK (acenocumarina o cumarina) deben iniciarse siempre que sea posible en el primer día del tratamiento de la fase aguda, es decir, de forma concomitante con las heparinas o el fondaparinux. Estos últimos podrán suspenderse una vez que el AVK haya logrado un efecto apropiado con un INR de 2-3 en dos determinaciones. Esto generalmente no sucede antes de los cuatro días de usar los AVK.

La duración del tratamiento anticoagulante luego de una TVP o EP es controversial. Uno de los factores determinantes es la presencia de una causa que originó la trombosis y si esa causa es transitoria (P.ej: una cirugía, ingesta de hormonales).

Otro factor que influye es si la trombosis es distal (confinada a la pantorrilla) o proximal y, finalmente, también se toma en cuenta si es la primera trombosis o subsecuente.

Recomendaciones:⁷ En el caso de la primera TVP/EP, se recomienda:

TVP/EP secundaria a un factor de riesgo transitorio o reversible: se recomienda una duración de tres meses y no menor (Grado IA)

TVP/EP no provocada o idiopática: se recomienda un mínimo de tres meses (Grado IA). En este momento, se debe evaluar el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento a más largo plazo (Nivel IC). Cuando la TVP es proximal o se trata de una EP y no existen factores de riesgo para hemorragia así como cuando se puede vigilar el efecto anticoagulante de forma apropiada, se recomienda la anticoagulación a largo plazo (Grado IA). Cuando la TVP es distal aislada se prefieren tres meses al tratamiento por tiempo indefinido (Grado 2B). Cuando existen dos o más TVP idiopáticas, se recomienda tratamiento a largo plazo (Grado IA).

En los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo o indefinido, debe evaluarse periódicamente el riesgo/beneficio de su empleo (Grado IC).

En los pacientes con TVP/EP y cáncer, se recomienda una HBPM por 3-6 meses (Grado IA); si el cáncer persiste activo se mantiene la anticoagulación de forma indefinida (Grado IC).

En los casos de EP asintomática, se recomienda el mismo tratamiento que en la EP sintomática (Grado IC).

Para la mayoría de los casos de TVP y EP no se recomienda usar filtros de vena cava de forma rutinaria (Grado IA). Se recomienda su uso cuando existe contraindicación para los anticoagulantes por riesgo de hemorragia (Grado IC). Cuando se coloque un filtro de vena cava, se recomienda que el paciente reciba un curso de tratamiento anticoagulante convencional una vez que el riesgo de hemorragia desaparece (Grado IC).

Referencias

1. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med 2003;163:1711-1717.
2. Public Health Leadership Conference on Deep-Vein Thrombosis. American Public Health Association. February, 2003.

3. **Sigler L, Romero T, Meillón L, et al.** Tromboembolia pulmonar en autopsias en un período de 10 años. *Rev. Med. IMSS.* 1996;34:7-11.
4. **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.
5. **Zhan C, Miller MR.** Excess length of stay, charges and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. *JAMA* 2003;290:1868-1874.
6. Agency for Healthcare Research and Quality. Making health care safer. A critical analysis of patient safety practices: summary. Evidence Report/Technology Assessment Number 43. Rockville, MD: AHRQ, March, 2009.
7. **Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al.** Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008;133:454S-545S.
8. **Nutescu EA.** Assessing, preventing and treating venous thromboembolism: evidence-based approach. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(Suppl):S5-13.
9. **Quinlan DJ, McQuillan A, Elkelboom JW.** Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-183.