

Tromboprofilaxis de enfermedad tromboembólica venosa

José Ceresetto¹, Federico Bottaro²

¹ Servicio de Hematología

² Servicio de Clínica Médica

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. J. Ceresetto

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 4304-1081 int 2560

jceresetto@intramed.net

fbottaro@hbritanico.com.ar

Introducción





La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es un problema mayor en la política de salud pública internacional. Es la primera causa de muerte en pacientes internados y tercera causa de muerte de origen cardiovascular. De hecho, es el problema clínico más importante en muchos subgrupos de pacientes: 1º causa de re-internación en artroplastia de cadera, 1º causa de muerte en embarazo, en cirugía de vesícula y de hernia abdominal. La Agencia Federal para la Investigación y Calidad en Salud en EE.UU. considera hoy al uso apropiado de la tromboprofilaxis como la más importante medida a tomar en una Institución para mejorar su "Calidad de Prestaciones". Una de las características más trascendentes de esta enfermedad es que por cada embolia pulmonar sintomática que diagnosticamos existen 2,5 casos de tromboembolismo pulmonar (TEP) fatal que nunca logramos identificar. A tal punto que entre 40 y 60 % de las muertes por TEP ocurren en pacientes sin diagnóstico de trombosis previa y 20 % de los pacientes comienzan su enfermedad como muerte súbita por una embolia pulmonar masiva. Solo para poner estos valores en contexto, la cantidad total de muertes hospitalarias por esta enfermedad en Inglaterra supera al número total de muertes combinado por cáncer de mama, SIDA y accidentes de tránsito.

La profilaxis antitrombótica es la única herramienta útil que tenemos para evitar estas muertes. Por esta razón existen guías y consensos, locales e internacionales, para tratar de efectivizar la prevención en los pacientes de riesgo.

Sin embargo, pese a los esfuerzos de innumerables publicaciones y a la seriedad con que se trata este problema en la bibliografía internacional, la realidad nos muestra que **todavía no hacemos una adecuada profilaxis**. El estudio ENDORSE recientemente publicado, es un registro internacional sobre cómo se realizó la profilaxis de ETV en 68.000 pacientes internados en hospitales de todo el mundo (incluidos 4 países de Latino América). Lamentablemente muestra que solo 50% de los pacientes con indicación de profilaxis antitrombótica según guías internacionales recibió una prevención adecuada. Es más, 36% de los pacientes quirúrgicos y 52% de los pacientes clínicos no recibieron ninguna profilaxis pese a tener un riesgo real de ETV. Tengamos en cuenta que el 50-70% de los eventos tromboembólicos ocurren en pacientes clínicos y que entre el 70 y 80% de las muertes por TEP son pacientes no quirúrgicos.

Éstas son las guías para la profilaxis antitrombótica desarrolladas en el Hospital Británico de Buenos Aires:

Guía de INTERNACIONES QUIRÚRGICAS

Edad	Tiempo Cirugía	Factores Clínicos	Grupo Riesgo TVP	Conducta	Tiempo
18-40 años	Cualquier tiempo	NO	BAJO	Movilización Temprana Medias Elásticas (≥ 20 mmHg)	Durante Internación Con Hemostasia conservada HNF 1° dosis 2 hs preoperatorio sc HBPM riesgo ALTO: 1° dosis s.c. 12 hs preop o 50% de la dosis 6-8 horas postop. luego dosis habitual hasta alta Bemiparina: 1° dosis 6 hs postoperatoria
		Si (1)	MODERADO	• CNI • HNF. 5000 U c/ 12 hs s.c. • HBPM: Enoxaparina 20 mg/día Nadroparina 0,3 cc/día Bemiparina 2500 U/día	
		Si (2)	ALTO	• CNI (mínimo por 5 días) • HNF 5000 U sc c/ 8 hs • HBPM : Enoxaparina 40mg/día Nadroparina 0,4 cc Bemiparina 3500U/día	
41-59 años	 < 45'	NO	MODERADO	Conducta RIESGO MODERADO	
		Si (1)			
	Si (2)	ALTO	Conducta RIESGO ALTO		
	 > 45'	NO	MODERADO	Conducta RIESGO MODERADO	
Si (1-2)		ALTO	Conducta RIESGO ALTO		
> 60 años	 < 45'	NO	MODERADO	Conducta RIESGO MODERADO	Profilaxis prolongada luego del ALTA En RTC, Fx cadera, y Cirugía oncológica mayor abdominal 30 días totales. Considerar extender profilaxis en RTR con factores de riesgo clínicos
		Si (1-2)	ALTO	Conducta RIESGO ALTO	
	 > 45'	NO			
Sin importar EDAD o TIEMPO de cirugía, si el paciente pertenece al grupo 3			MUY ALTO	• CNI o Medias Elásticas + • HBPM: Enoxaparina 40 mg /día Bemiparina 3500 U/día	

CNI: Compresión Neumática Intermitente, HBPM: heparina de Bajo Peso Molecular, HNF: Heparina No Fraccionada, RTR: Reemplazo Total de Rodilla, RTC: Reemplazo Total de Cadera. En negrita figura la conducta sugerida como primera línea para la profilaxis de ETV.

Factores clínicos de riesgo para TVP - TEP

BAJO RIESGO	(1) - Riesgo MODERADO	(2) - Riesgo ALTO	(3) - Riesgo MUY ALTO
Sin factores de riesgo clínico	Anticonceptivos orales / Estrogenoterapia Insuficiencia Venosa Crónica Embarazo – Puerperio (6 semanas) Viaje en avión (>8 hs de vuelo en el último mes) Cirugía abdominal complicada Enfermedad reumatológica Enfermedad inflamatoria o infecciosa aguda	Insuficiencia Respiratoria, EPOC descompensado Neumonía Insuficiencia Cardíaca BMI > 30 (obesidad) Cirugía Torácica Enfermedad inflamatoria Intestinal Enfermedad Oncohematológica/ HPN Cáncer Activo – Quimioterapia Síndrome nefrótico activo Quemados Internación UTI Sepsis	Politraumatismo ACV / Inmovilización de miembros inferiores (plejía-paresia) Fractura Cadera Trombofilia Antecedente de TVP – TEP Paciente >60 años con múltiples factores de riesgo Cirugías: Bricker / Duodenopancreatectomía Exenteración pelviana / Vulvectomía Radical / RTC y RTR Cirugía bariátrica

Guía de INTERNACIONES CLÍNICAS

Factores clínicos	Grupo riesgo TVP	Conducta	Tiempo
Cualquier Edad SIN Factores de Riesgo	BAJO	- Movilización Temprana - Medias Elásticas (≥ 20 mmHg)	Durante la Internación
Edad > 60 años + movilidad reducida (permanece en cama o silla mas del 50% del día) Anticonceptivos orales / Estrogenoterapia Insuficiencia Venosa Crónica Embarazo – Puerperio (6 semanas) Viaje en avión (>8 hs de vuelo en el último mes) Antecedente de Cirugía abdominal/ trauma en últimas 6 semanas Enfermedad inflamatoria o infecciosa aguda sin otro FR Enfermedad reumatológica	MODERADO	- Medias Elásticas (≥ 20 mmHg) - Compresión neumática intermitente - Heparina no Fraccionada 5000 U sc c/ 12 horas - HBPM: • Nadroparina 0,3 cc c/24 horas • Bemiparina 2500 U sc c/24 horas	
Insuficiencia Respiratoria / Exacerbación de EPOC / Neumonía Insuficiencia cardiaca descompensada Antecedente Insuficiencia cardiaca o EPOC BMI > 30 (obesidad) Enfermedad inflamatoria Intestinal activa Enfermedad Oncohematológica / HPN Cáncer activo – Quimioterapia Síndrome nefrótico activo Quemados Infarto Agudo de Miocardio o S. Coronario agudo Internación en UTI Sepsis ACV con hemiplejía-paresia de miembros inferiores Inmovilización de miembros inferiores	ALTO	- Compresión neumática intermitente - Heparina No fraccionada 5000 U sc c/ 12 hs - HBPM: • Enoxaparina 40 mg c/ 24 horas • Nadroparina 0,3 cc c/24 horas • Bemiparina 3500 U sc c/24 horas	
Politraumatismo Trombofilia Antecedente de TVP – TEP Insuficiencia Respiratoria en ARM	MUY ALTO	- CNI o Medias Elásticas ASOCIADAS a - HBPM: • Enoxaparina 40 mg c/ 24 horas • Nadroparina 0,3 cc c/24 horas • Bemiparina 3500 U sc c/24 horas	

HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna. HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular. En negrita figura la conducta sugerida como primera línea para la profilaxis de ETV. Considerar aumentar la categoría de riesgo ante la combinación de dos factores de riesgo.

Solo se recomienda el uso de profilaxis con métodos mecánicos cuando esté contraindicada la profilaxis farmacológica o como adyuvante de la profilaxis de alto riesgo.

CONTRAINDICACIONES PARA PROFILAXIS FARMACOLÓGICA con HEPARINAS:

- Sangrado activo
- Politraumatismo con alto riesgo de sangrado, hemisección medular incompleta con hematoma
- Hemorragia cerebral reciente (7 días)
- Trombocitopenia severa (< 50.000/mm³)
- Coagulopatía severa con alto riesgo de sangrado
- Antecedente de alergia a heparina o trombocitopenia por heparina

▪ **Cirugía de Bajo Riesgo** (estos pacientes no requieren profilaxis farmacológica si no agregan factores de riesgo clínico): cirugía laparoscópica, cirugía ambulatoria, RTU de próstata, artroscopia, cirugía pediátrica, cirugía de mama, cirugía de miembros superiores.

▪ **Cirugía Bariátrica:** siempre profilaxis de alto riesgo y en dosis mayores de HBPM que la habitual: enoxaparina 60-80 mg/día.

▪ **Neurocirugía:** profilaxis mecánica en pacientes de alto riesgo las primeras 24 hs. Luego rotar a HBPM dosis de alto riesgo o HNF x 2.

▪ **Cirugía de Revascularización Coronaria:** siempre profilaxis, preferir HBPM en dosis de alto riesgo sobre HNF.

Consideraciones en situaciones clínicas especiales

a. Insuficiencia renal:

La mayoría de las drogas usadas habitualmente en la prevención de ETV son eliminadas por vía renal. La disminución de la función renal puede generar acumulación de diversos fármacos y aumentar el riesgo de sangrado. En pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina calculado mediante técnica de Cockcroft <50 ml/min) se deberán considerar las siguientes sugerencias:

1. Los pacientes de mayor riesgo son los que poseen ClCreat <30 ml/min.

2. Siempre se debe realizar el cálculo de Clearance de creatinina (Cockcroft-Gault) ante la administración de una droga antitrombótica:

$$\text{Clearance de Creatinina Calculado (Cockcroft)} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg)}^*}{\text{Creat. Sérica (mg/dl)} \times 72}$$

* (x 0,85 si es sexo femenino)

3. Considerar especial atención a poblaciones de mayor riesgo de deterioro de la función renal y sangrado: pacientes diabéticos, ancianos, pacientes con diátesis hemorrágica o antecedentes previos de sangrado.

4. De ser posible privilegiar el uso de drogas antitrombóticas que no presenten potencial de acumulación.

5. Se debe considerar la reducción o ajuste de dosis de drogas antitrombóticas. De las heparinas de bajo peso molecular, solo la enoxaparina cuenta con recomendaciones específicas de ajuste de dosis en insuficiencia renal.

6. En los casos en que sea posible realizar el monitoreo de la actividad anticoagulante mediante dosaje del factor Xa (heparinemia), rango de profilaxis: 0.2 a 0.4 UantiXa (ver Tabla I).

b. Variaciones de peso corporal

No existen recomendaciones generales sobre la necesidad de modificación de dosis en pacientes obesos.

El aumento del peso corporal es un factor pro-trombótico per se, especialmente en el contexto de la internación quirúrgica o clínica, por lo que estos pacientes deberían recibir medidas de prevención agresivas (ver Tabla 2).

Tabla I

Consideraciones de los fabricantes en condiciones de deterioro de la función renal y sugerencias de los autores			
	Droga	Dosis profilaxis habitual	Recomendación
Heparina No Fraccionada	Heparina Sódica	5000 UI s.c. cada 8 a 12 horas	No ajuste de dosis. Droga recomendada para pacientes con CICreat. <30 ml/min
Heparinas de Bajo Peso Molecular	Bemiparina sódica (Badyket®)	2500 a 3500 UI anti-Xa s.c. c/24 hs.	No recomendaciones
	Nardroparina cálcica (Fraxiparine®)	Dosis media: 2850 UI anti-Xa s.c. c/24 hs Dosis se ajusta a peso. 1 ml Fraxiparine® = 9500 UI anti-Xa	CICr ≥50 ml/min: sin cambios CICr entre 30 - 50 ml/min: Considerar reducción de dosis en 25 - 33% CICr ≤30 ml/min: reducir dosis en 25 - 33%
	Enoxaparina (Clexane®)	20 a 40 mg s.c. cada 24 horas	CICr ≤30 ml/min: 20 mg s.c. c/24 hs. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con CICr entre 30 y 50 ml/min, aunque si monitoreo de heparinemia y uso cuidadoso.
Pentasacárido	Fondaparinux sódico (Arixtra®)	2,5 mg s.c. cada 24 horas	Contraindicada en pacientes con CICr ≤ 30 ml/min. Los pacientes con CICr ≤ 50 ml/min presentan un elevado riesgo de sangrado.
Inhibidor directo factor II activado	Dabigatrán etexilato (Pradaxa®)	Solo aprobado para reemplazo total de cadera y rodilla hasta el momento. 220 mg V.O. cada 24 horas	CICr entre 30-50 ml/min: reducción de dosis a 150 mg V.O. c/24 horas (2 comprimidos de 75 mg). No debe usarse en pacientes con CICr ≤30 ml/min. Los pacientes ≥75 años de edad deben recibir solo 150 mg c/24 horas.

Nuevas Drogas Antitrombóticas

Fondaparinux: solo tendría lugar en pacientes con muy alto riesgo de tromboembolismo venoso, pacientes con antecedente de trombocitopenia inmune por heparina o cuando por alguna razón no se puede dar la profilaxis en el postoperatorio inmediato y debemos comenzar al día siguiente de la cirugía.

Dosis: 2.5 mg SC una vez por día. Primera dosis 6 hs postop. o al día siguiente de la cirugía. Contraindicada con insuficiencia renal severa.

Dabigatran etexilato: antitrombótico oral directo

aprobado para profilaxis luego de artroplastia de cadera o rodilla.

Primera dosis hasta 4 horas luego de la cirugía y 50% de la dosis normal (70 o 110 mg). Luego reciben 220 mg/día pero se ajusta a 150 mg / día con edad mayor a 75 años y si tiene insuficiencia renal moderada.

Rivaroxaban: antagonista del factor Xa oral directo aprobado para profilaxis luego de artroplastia de cadera o rodilla.

Primera dosis 6-8 hs postoperatorio y luego una vez por día 10 mg por boca. Contraindicada con insuficiencia renal severa.

Tabla 2

Consideraciones de los fabricantes y sugerencias de los autores en relación al peso corporal				
Droga		Recomendación		
Heparina Sódica (No Fraccionada)		No ajuste de dosis		
Heparinas de Bajo Peso Molecular	Bemiparina sódica (Badyket®)	No recomendaciones		
	Nardroparina cálcica (Fraxiparine®) En pacientes de muy alto riesgo	Peso (kg)	Volumen de Fraxiparine® hasta 3er día posoperatorio	Volumen de Fraxiparine® luego del 4to día posoperatorio
		<51	0,2 ml	0,3 ml
		51 a 70	0,3 ml	0,4 ml
>70	0,4 ml	0,6 ml		
	Enoxaparina (Clexane®)	No indicaciones específicas. Se debe tener especial cuidado en pacientes de sexo femenino con peso ≤45 kg y masculino con peso ≤57 kg ya que tienen mayor riesgo de sangrado.		
Pentasaacárido	Fondaparinux sódico (Arixtra®)	El clearance plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9% de incremento por cada 10 kg por sobre el peso promedio). Se debe tener especial cuidado en pacientes < 50 kg de peso.		
Inhibidor directo factor II activado	Dabigatrán etexilato (Pradaxa®)	Los pacientes con peso corporal ≥120 kg presentan 20% menos de exposición al fármaco y los pacientes ≤48 kg tienen un incremento cercano al 25% pero sin significado clínico. NO requiere ajuste de dosis basada en el peso.		

Bibliografía Recomendada

1. Geerts W, Bergqvist D, Pineo G y col. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice Guidelines (8th edition) Chest 2008; 133: 381S-453S.
2. Cohen AT, Tapson V, Bergman J y col. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care set

ting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387-94.

3. Turpie A. State of the Art. A journey through the world of antithrombotic therapy. Sem Throm Hemost 2002; 28 (suppl 3): 3-11.

4. Bates Sh, Weitz J. The status of new anticoagulants. British J Haematol 2006;134:3-19

