

PROTOS
ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOS

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Actualización 2009

Coordinadora
Raquel Barba Martín

812995/E/ENO.09.09.06/Septiembre 09

CAPÍTULO VII

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos (no cirugía ortopédica traumatológica)

MARÍA REYES GUTIÉRREZ TOUS
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Valme. Sevilla.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), entendida como trombosis venosa profunda (TVP) y/o tromboembolia pulmonar (TEP), es una causa importante de muerte en pacientes en los que se realiza una intervención quirúrgica^{1,2}; esta incidencia aumenta en personas de edad avanzada, con factores de riesgo asociado y en los pacientes neoplásicos³. En la fisiopatología de la ETV en relación con la cirugía están implicados fenómenos de estasis de las extremidades inferiores, lesión vascular con exposición del subendotelio y alteración de los factores de la coagulación y fibrinólisis (tríada de Virchow)¹.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se han mostrado seguras y eficaces en la prevención de la ETV en los pacientes en los que se realiza cirugía. Éstas son igual de eficaces o más que la heparina sódica o heparina no fraccionada (HNF)⁴, con la ventaja

Tabla 1. Enfermedad tromboembólica en cirugía

	N.º de pacientes	Incidencia (%)	Reducción del riesgo (%)
No tratados	4.310	25	
Aspirina	372	20	20
HNF	10.339	8	68
HBPM	9.364	6	70

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada. Adaptado de Geert et al⁵.

de que se administran una sola vez al día y conllevan un riesgo menor de experimentar trombocitopenia inducida por heparina^{1,5,6}. El valor de la profilaxis perioperatoria de la enfermedad tromboembólica se ha establecido con firmeza⁷. En la **tabla 1** se muestra una comparación en la incidencia de ETV con diferentes regímenes de profilaxis.

Para establecer una correcta profilaxis de ETV hay que determinar el riesgo trombotico en cada paciente. Es aconsejable disponer de un sistema informatizado en la historia del paciente, a modo de calculadora, para valorar el riesgo trombotico y establecer la pauta aconsejada. Para realizar la profilaxis de ETV utilizaremos métodos mecánicos o físicos y/o métodos farmacológicos.

Factores de riesgo de ETV

La ETV es un proceso multifactorial en el que confluyen factores predisponentes diversos en un determinado momento. Para valorar el riesgo de que un individuo determinado presente un episodio trombotico en relación con la cirugía, debemos

conocer los factores de riesgo tromboticos propios del paciente y los otros relacionados con el tipo de intervención que se le va a realizar; solamente con el conocimiento de todos estos factores podremos valorar el grado de riesgo trombotico (**tabla 2**).

Se consideran cirugía mayor las intervenciones abdominales y no abdominales de más de 45 min de duración, y cirugía menor las intervenciones extraabdominales de menos de 45 min.

En general, consideramos la estratificación del riesgo de los pacientes en los que se realiza cirugía del siguiente modo.

Enfermedad neoplásica

El cáncer es un factor de riesgo importante para la ETV y se estima que el riesgo de experimentar un episodio de trombosis tiene una *odds ratio* [OR]⁸ de 6,5, definida de forma global en el conjunto de las neoplasias. Cuando en los pacientes con cáncer se realiza una cirugía abdominal o pélvica, el riesgo trombotico es extremadamente alto, la génesis de la trombosis en la neoplasia es compleja y refleja las interacciones de múltiples factores⁹.

Se deben tener en cuenta una serie de recomendaciones para la prevención de la ETV en pacientes con cáncer y cirugía abdominal o pélvica: a) estratificación del riesgo para definir guías de actuación; b) para la mayoría de los pacientes oncológicos con cirugía abdominal, utilizar ambos métodos de profilaxis: mecánico y farmacológico, y c) considerar prolongar la duración de la profilaxis, sobre todo en los pacientes con movilidad disminuida y usar preferentemente HBPM.

Tabla 2. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

Factores de riesgo relacionados con el paciente

- Trombofilia
- ETV previa
- Neoplasia y su tratamiento (hormonal, quimioterapia y radioterapia)
- Edad > 40 años
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Infarto agudo de miocardio
- Accidente cerebrovascular isquémico
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Infección, sepsis
- Síndrome nefrótico
- Síndrome mieloproliferativo
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Gestación/puerperio
- Toma de anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo
- Inmovilización
- Tabaquismo
- Obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30)
- Varices
- Catéter venoso central

Trombofilia

- Déficit de antitrombina III
- Déficit de proteína C
- Déficit de proteína S
- Resistencia a la proteína C activada
- Factor V Leiden
- Mutación de la protrombina 20210
- Hiperhomocisteinemia
- Anticuerpo antifosfolípido

Factores de riesgo en relación con la intervención

- Duración de la intervención superior a 70 min
- Anestesia general
- Pérdida hemática importante (más de 2 g de hemoglobina)
- Cirugía abdominal
- Cirugía no laparoscópica
- Amputación de la extremidad inferior

Tromboprofilaxis: métodos

Hay métodos físicos y farmacológicos de tromboprofilaxis, entre los primeros están la movilización temprana y frecuente, el vendaje compresivo y la compresión neumática intermitente. Entre los métodos farmacológicos disponemos de los anticoagulantes orales, la HNF en dosis baja, las HBPM y el fondaparinux.

Entre las diferentes HBPM disponibles en el mercado, hay sensibles diferencias respecto a su biodisponibilidad¹⁰, su riesgo hemorrágico y su relación anti-Xa/anti-IIa en función de su diferente peso molecular^{10,11}, pero no hay pruebas de ensayos clínicos en las que se haya demostrado la superioridad de una sobre otra respecto a la prevención de la ETV en la cirugía (**tablas 3 y 4**).

Tabla 3. Heparinas de bajo peso molecular

	Peso molecular	Semivida (h)	Anti-Xa/Anti-IIa
Enoxaparina	4.500	4,5	3-4:1
Nadroparina	4.500	2,5	3:1
Dalteparina	5.000	2	2-3:1
Tinzaparina	4.500	2	1,5-2,5:1
Bemiparina	3.600	5,3	8:1

Tabla 4. Dosis de las diferentes heparinas de bajo peso molecular

Riesgo	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina	Tinzaparina	Bemiparina
Moderado	20 mg/ 24 h	2.500 U/ 24 h	0.3 ml/ 24 h	3.500 U/ 24 h	2.500 U/ 24 h
Alto	40 mg/ 24 h	5.000 U/ 24 h	0,4-0,6/ 24 h	4.500 U/ 24 h	3.500 U/ 24 h

No hay pruebas de que el comienzo preoperatorio de la profilaxis con HBPM esté asociada a una incidencia más baja de ETV en comparación con el inicio postoperatorio¹²; por otro lado, cuando se inicia la profilaxis antes de la cirugía puede incrementarse el sangrado postoperatorio.

Respecto a la duración de la profilaxis, la mayoría de los autores opina que prolongar la administración de HBPM una vez que el paciente ha salido del hospital reduce significativamente la incidencia de ETV en relación con la cirugía¹³. En el estudio ENOXACAN II¹⁴ se compara a los pacientes operados de cirugía abdominal o pélvica, con cáncer; después de un periodo de profilaxis común para todos de 6-10 días, se aleatorizan y un grupo recibe enoxaparina 40 mg durante 21 días y la otra, placebo; estos autores observan una reducción significativa de los episodios trombóticos en los pacientes que reciben profilaxis continuada, sin aumento de los procesos hemorrágicos. Para los autores del estudio FRAME¹⁵ es evidente una significativa reducción de la tasa de episodios trombóticos en el grupo de pacientes operados de cirugía abdominal y cáncer, que prolongan la profilaxis con dalteparina durante 3 semanas, frente a los que reciben placebo. Sin embargo, estas pruebas científicas han sido rebatidas por otros autores¹⁶ que consideran que las pruebas que proporcionan estos estudios para prolongar la profilaxis tras la cirugía es poca y de baja calidad.

En una reciente revisión Cochrane¹⁷ se expone que prolongar la profilaxis con HBPM reduce significativamente el riesgo de ETV, en comparación con la que se realiza solamente durante la estancia en el hospital, en los pacientes con cirugía mayor abdominal o pélvica, sin aumentar el riesgo de sangrado. Además, en la Guía de práctica clínica basada en pruebas científicas del CHEST (8.^a ed)¹⁸ se recomienda que en los pacientes con cirugía mayor

la profilaxis continúe después del alta hospitalaria (grado de recomendación 1A). Para los pacientes en los que se realiza cirugía mayor, que tienen un alto riesgo de trombosis, incluidos los pacientes neoplásicos o que han tenido un episodio trombótico anterior; se recomienda continuar la tromboprofilaxis con HBPM hasta 28 días (grado de recomendación 2A). Por tanto, parece que en el momento actual se debe recomendar la profilaxis extendida a estos pacientes.

Entre los métodos farmacológicos está el fondaparinux, un anticoagulante con actividad anti-factor Xa, utilizado en la dosis de 2,5 mg una vez al día, que ha sido valorado en el estudio PEGASUS¹⁹, en el que se comparó con una HBPM en 2,927 pacientes en los que se realizó una cirugía abdominal por cáncer. En el estudio no se demostraron diferencias significativas en la eficacia entre ambos fármacos en cuanto a la prevención de la ETV, sin demostrarse un aumento del sangrado.

Situaciones especiales

Los pacientes mayores tienen un riesgo alto de ETV con una significativa morbilidad y a veces estos pacientes pueden recibir una profilaxis inadecuada por sobreestimación del riesgo hemorrágico²⁰.

En general se recomienda tener en cuenta la función renal cuando se toman decisiones sobre el uso y la clase de HBPM, fondaparinux u otros fármacos antitrombóticos, que sean aclarados por el riñón, principalmente en pacientes mayores, con diabetes mellitus y/o con alto riesgo de sangrado (grado de recomendación 1A)¹⁸; en estos casos debe usarse una dosis inferior o bien controlar la concentración del fármaco.

En los pacientes pediátricos con múltiples factores de riesgo para ETV se debe considerar la administración de tromboprolifaxis farmacológica además de medios físicos²¹.

Hay que tener en cuenta si los pacientes han recibido anestesia o analgesia neuroaxial, y tener la debida precaución cuando se utiliza tromboprolifaxis anticoagulante¹⁸. Encontrar la secuencia óptima que compatibiliza la anestesia locorregional y la profilaxis con HBPM²² debe ser un objetivo, ya que el hematoma espinal relacionado con el catéter epidural es una posibilidad, aunque en general es poco frecuente en pacientes que reciben tromboprolifaxis²³, y en la mayoría de los casos de hemorragia no se había respetado el intervalo de seguridad entre la administración de la HBPM y la inserción o la retirada del catéter (12 h), la dosis de la HBPM no era la correcta o bien tenía lugar la coexistencia con un fármaco antiagregante.

Pautas de profilaxis de ETV en la cirugía general, ginecológica y urológica

En pacientes de bajo riesgo en los que se realizan procedimientos menores y no tienen factores de riesgo adicionales no deben utilizarse medidas farmacológicas como tromboprolifaxis, solamente medidas físicas, en especial, la movilización temprana y frecuente.

En pacientes con riesgo moderado en los que se realizan procedimientos mayores de enfermedad benigna se recomienda la tromboprolifaxis con HBPM en su dosis correspondiente, HNF en bajas dosis (2 veces al día) o fondaparinux.

En pacientes con alto riesgo en los que se realizan procedimientos mayores con enfermedad neoplásica se recomienda la trom-

boprolifaxis con HBPM en su dosis correspondiente, HNF en bajas dosis (3 veces al día) o fondaparinux.

En pacientes en los que se realiza cirugía mayor con múltiples factores de riesgo para ETV se recomienda combinar los métodos farmacológicos (HBPM, HNF o fondaparinux) con la utilización correcta de métodos físicos.

Los métodos físicos de tromboprolifaxis deben utilizarse en los pacientes con alto riesgo de sangrado o de forma adyuvante a la tromboprolifaxis farmacológica.

En los pacientes de cirugía vascular o estética que no tienen factores de riesgo adicionales se recomienda aplicar medidas físicas de tromboprolifaxis, fundamentalmente movilización temprana y frecuente. Los pacientes con factores de riesgo para ETV deben recibir profilaxis farmacológica con HBPM, HNF o fondaparinux.

En los pacientes de cirugía laparoscópica, en los procedimientos menores y sin factores de riesgo, se recomienda utilizar solamente medios físicos de tromboprolifaxis; en la cirugía mayor en pacientes con factores de riesgo de ET, principalmente cirugía oncológica, se recomienda la tromboprolifaxis farmacológica con HBPM, HNF o fondaparinux solo o combinado con medidas físicas.

Bibliografía

1. Kakkar VV, De Lorenzo F. Prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Bailliere's Clinical Haematology*. 1998;11:605-19.
2. Piovella F, Barone M. Strategies to reduce the burden of venous Thromboembolism. *Haematologica*. 2003;9:1-13.

3. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery of cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.
4. Aki EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempos EV, Muti P, et al. Low molecular weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2008;168:1261-9.
5. Geert WH, Heit JA, Patrick Clagett G, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, et al. Prevention of thromboembolism. *Chest.* 2001;119:S132-75.
6. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola ZA. Comparative, double-blind, randomised trial of new second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of pos-operative venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2000;83:523-9.
7. Samama CM. Perioperative venous thromboembolism prophylaxis: short review and recommendations. *Ann F Anesth Reanim.* 2008;27:S2-8.
8. Behranwala KA, Williamson RC. Cancer-associated venous thrombosis in the surgical setting. *Ann Surg.* 2009;249:366-75.
9. Osborne NH, Wakefield TW, Henke PK. Venous thromboembolism in cancer patients undergoing major surgery. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3567-78.
10. García-Frade LJ, Peñarrubia Ponce MJ. Relación estructura química-actividad de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) ¿Hacia una segunda generación de las heparinas de bajo peso molecular? *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia.* 2000;13:7-13.
11. Depasse F, Gonzalez de Suso MJ, Lagoutte M, Fontcuberta J, Borrell M, Samama MM. Comparative study of the pharmacokinetic profiles of two LMWHs Bemiparin (3500 IU, anti Xa) and Tinzaparin (4500 IU, anti Xa) administered subcutaneously to healthy male volunteers. *Thromb Haemost.* 2003;109:109-17.
12. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. *Arch Intern Med.* 2002;162:1451-6.
13. Spyropoulos AC, Brotman DJ, Amin AN, Deitelzweig SB, Jaffer AK, McKean SC. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgery patient. *Cleveland Clin J Med.* 2008;75:S17-26.
14. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.

15. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy. *Blood.* 2003;102:56a.
16. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperat F, Muti P, Schunemann HJ. Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. *Thromb Haemost.* 2008;100:1176-80.
17. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD004318.
18. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2008;133:S381-453.
19. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al, on behalf of the PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005;92:1212-20.
20. Chaggar PS, Channer KS. Current issues in thromboprophylaxis in the elderly. *Drugs Aging.* 2008;25:1049-60.
21. Jackson PC, Morgan JM. Perioperative thromboprophylaxis in children: development of a guideline for management. *Paediatr Anaesth.* 2008;18:478-87.
22. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopaedic surgery. *Chest.* 2003;124:S379-65.
23. Llau Pitarch JV, Ferrandis Comes R, García Pérez M. Anestesia locoregional, tromboprophylaxis, y su relación con el desarrollo del hematoma espinal. *Med Clin (Barc).* 2003;121:414-7.