

**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



Sociedad Española de Medicina Interna

# **PROTOSCOLOS**

## **ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

Actualización 2009

Coordinadora  
Raquel Barba Martín

# ÍNDICE



Elsevier España, S.L.  
C/Travessera de Gràcia, 17-21 1ª Planta  
08021 Barcelona, Spain

© 2009 Elsevier España S.L.

*Patrocinio y Distribución de la primera edición: Gilead*

*Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.*

*Esta publicación ha sido posible gracias a la colaboración del grupo Sanofi Aventis.*

ISBN: 978-84-692-5840-8

Depósito legal: M-29176-2005

<b>PRÓLOGO</b> .....	13
<b>CAPÍTULO I</b> .....	15
<b>Diagnóstico de la trombosis venosa profunda</b> .....	15
<b>Introducción</b> .....	15
<b>Diagnóstico clínico</b> .....	16
<b>Utilidad del dímero-D</b> .....	18
<b>Técnicas de imagen</b> .....	19
<b>Recomendaciones finales</b> .....	22
<b>Bibliografía</b> .....	22
<b>CAPÍTULO II</b> .....	27
<b>Diagnóstico clínico de la tromboembolia pulmonar</b> .....	27
<b>Introducción</b> .....	27
<b>Factores de riesgo en la ETV</b> .....	28
<b>Sintomatología clínica</b> .....	29
<b>Exploraciones complementarias en la cabecera del paciente</b> .....	31
<b>Dímero-D</b> .....	32
<b>Pruebas diagnósticas de imagen</b> .....	33
<b>Estrategia diagnóstica</b> .....	36
<b>La valoración clínica mediante escalas objetivas es la medida prioritaria ante un paciente con sospecha de TEP</b> .....	41
<b>Bibliografía</b> .....	42
<b>CAPÍTULO III</b> .....	47
<b>Diagnóstico de la embolia pulmonar: métodos de imagen</b> .....	47
<b>Introducción</b> .....	47
<b>Radiografía de tórax</b> .....	47
<b>Ecografía venosa compresiva</b> .....	50

Gammagrafía de ventilación-perfusión .....	51
Angiografía por tomografía computarizada helicoidal .....	53
Arteriografía pulmonar .....	56
Ecocardiografía .....	57
Angiorresonancia magnética .....	58
Bibliografía .....	59
<b>CAPÍTULO IV</b> .....	61
Utilidad del dímero-D en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa .....	61
Introducción .....	61
Métodos de determinación de dímero-D en el plasma .....	62
Aplicación clínica en el diagnóstico de la ETV .....	64
Utilidad en determinados subgrupos y/o condiciones clínicas .....	67
Dímero-D como predictor pronóstico en la ETV .....	71
Conclusiones y recomendaciones .....	73
Bibliografía .....	74
<b>CAPÍTULO V</b> .....	77
La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con enfermedad médica .....	77
Introducción .....	77
¿Qué enfermos deben recibir profilaxis de ETV? .....	75
¿Cómo se debe realizar la profilaxis de ETV? .....	82
Bibliografía .....	84
<b>CAPÍTULO VI</b> .....	87
Profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica .....	87
Introducción .....	87
Tromboprofilaxis en la artroscopia de rodilla .....	92
Tromboprofilaxis en la cirugía electiva de columna .....	94
Profilaxis tromboembólica en lesiones aisladas de las extremidades inferiores .....	95
Anexo I. Grado de recomendación ACCP .....	99
Anexo 2. Sistema de gradación SECOT .....	100
Bibliografía .....	100

<b>CAPÍTULO VII</b> .....	103
Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes quirúrgicos (no cirugía ortopédica traumatológica)...	103
Introducción .....	103
Factores de riesgo de ETV .....	104
Enfermedad neoplásica .....	105
Tromboprofilaxis: métodos .....	107
Situaciones especiales .....	109
Pautas de profilaxis de ETV en la cirugía general, ginecológica y urológica .....	110
Bibliografía .....	111
<b>CAPÍTULO VIII</b> .....	115
Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo .....	115
Introducción .....	115
Tromboprofilaxis durante el embarazo y el puerperio .....	116
Tratamiento de la anticoagulación durante el embarazo .....	122
Tratamiento de la anticoagulación durante el parto .....	123
Tratamiento de la anticoagulación durante el puerperio .....	124
Tratamiento de la anticoagulación en la cesárea .....	124
Bibliografía .....	124
<b>CAPÍTULO IX</b> .....	127
Profilaxis en la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer .....	127
Introducción .....	127
Estratificación del riesgo trombótico en pacientes con cáncer en un contexto médico .....	128
Métodos de profilaxis .....	130
Recomendaciones de tromboprofilaxis .....	131
Resumen ACCP (8.ª edición, 2008) .....	133
Bibliografía .....	137
<b>CAPÍTULO X</b> .....	141
Valoración de neoplasia oculta en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa .....	141
Bibliografía .....	148

<b>CAPÍTULO XI</b> .....	151
Tratamiento de la embolia pulmonar aguda.....	151
<b>Tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda</b> .....	151
<b>Estratificación del riesgo en la tromboembolia pulmonar</b> ....	152
TEP de alto riesgo.....	152
TEP de riesgo medio.....	152
TEP de bajo riesgo.....	153
<b>Tratamiento</b> .....	153
Anticoagulación.....	153
Trombólisis.....	157
Embolectomía pulmonar quirúrgica.....	159
Extracción o fragmentación del trombo mediante cateterismo percutáneo de la arteria pulmonar.....	160
Filtros de vena cava para el tratamiento de la TEP.....	160
Medidas de soporte hemodinámicas y respiratorias.....	160
<b>Bibliografía</b> .....	162
 <b>CAPÍTULO XII</b> .....	165
Protocolo del tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores.....	165
<b>Objetivos del tratamiento agudo de la trombosis venosa     profunda (TVP)</b> .....	165
<b>¿Cuándo iniciar el tratamiento anticoagulante     en un paciente con TVP?</b> .....	166
Tratamiento con heparina no fraccionada.....	166
Tratamiento con heparinas de bajo peso molecular.....	169
Tratamiento con fondaparinux.....	172
Tratamiento con trombolíticos.....	173
Tratamiento quirúrgico: trombectomía.....	174
Tratamiento con filtro de vena cava inferior.....	174
Inmovilización durante el tratamiento agudo.....	175
<b>Bibliografía</b> .....	176
 <b>CAPÍTULO XIII</b> .....	179
Necesidad de mantener el tratamiento anticoagulante tras el episodio de trombosis venosa profunda.....	179
<b>Introducción</b> .....	179
<b>¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento     anticoagulante después del episodio de TVP?</b> .....	180

<b>¿Qué fármacos podemos utilizar para la anticoagulación     a largo plazo?</b> .....	182
Heparinas.....	182
Anticoagulación oral.....	183
<b>Bibliografía</b> .....	186
 <b>CAPÍTULO XIV</b> .....	191
Tratamiento domiciliario de la enfermedad tromboembólica venosa.....	191
<b>Magnitud del problema y costes económicos</b> .....	191
<b>Tratamiento domiciliario de la ETV</b> .....	192
Selección de los pacientes.....	193
Educación de los pacientes.....	199
Seguimiento de los pacientes.....	199
<b>Facilitar la accesibilidad al hospital</b> .....	200
<b>Satisfacción, calidad de vida y coste-efectividad     del tratamiento ambulatorio</b> .....	200
<b>Bibliografía</b> .....	200
 <b>CAPÍTULO XV</b> .....	205
Nuevos anticoagulantes.....	205
<b>Introducción</b> .....	205
<b>Farmacología</b> .....	206
<b>Experiencia clínica</b> .....	207
Dabigatrán frente a enoxaparina en cirugía ortopédica mayor.....	208
Rivaroxabán frente a enoxaparina en cirugía ortopédica mayor.....	210
<b>Limitaciones</b> .....	211
Anestesia regional.....	211
Pesos extremos y edad avanzada.....	212
Insuficiencia renal.....	213
Administración concomitante de alimentos o fármacos.....	213
<b>Bibliografía</b> .....	214

## ÍNDICE DE AUTORES

JOAQUÍN ÁLVAREZ PÉREZ  
*Servicio de Medicina Interna.*  
*Complejo Hospitalario Universitario-Meixoeiro.*  
*Vigo. Pontevedra.*

LUIS AMADOR BARCIELA  
*Servicio de Urgencias.*  
*Complejo Hospitalario Universitario-Meixoeiro.*  
*Vigo. Pontevedra.*

RAQUEL BARBA MARTÍN  
*Servicio de Medicina Interna.*  
*Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid.*

ÁNGELES BLANCO MOLINA  
*Servicio de Medicina Interna.*  
*Hospital Reina Sofía.*  
*Córdoba.*

FRANCISCO EPELDE GONZALO  
*Director del Servicio de Urgencias.*  
*Fundació Sanitària d'Igualada.*  
*Barcelona.*

FRANCISCO GABRIEL BOTELLA  
*Servicio de Medicina Interna.*  
*Hospital Clínico Universitario de Valencia.*  
*Valencia.*

JAVIER GUTIÉRREZ GUIADO  
*Servicio de Medicina Interna.*  
*Hospital Monográfico Asepeyo.*  
*Coslada. Madrid.*

MARÍA REYES GUTIÉRREZ TOUS

*Servicio de Hematología.*

*Hospital de Valme.*

*Sevilla.*

MANUEL LABIÓS GÓMEZ

*Servicio de Medicina Interna.*

*Hospital Clínico Universitario de Valencia.*

*Valencia.*

MARCIAL MARTÍNEZ SILVESTRE

*Unidad de Citometría de Flujo.*

*Hospital Universitario La Fe.*

*Valencia.*

RAFAEL MONTE SECADES

*Servicio de Medicina Interna.*

*Complejo Hospitalario Xeral-Calde.*

*Lugo.*

JULIO MONTES SANTIAGO

*Servicio de Medicina Interna.*

*Complejo Hospitalario Universitario-Meixoeiro.*

*Vigo. Pontevedra.*

FRANCISCO JOSÉ MUÑOZ-RODRÍGUEZ

*Servicio de Medicina Interna.*

*Hospital de Mollet.*

*Mollet del Vallés. Barcelona.*

JOSÉ LUIS OGEA GARCÍA

*Servicio de Medicina Interna.*

*Hospital Universitario Reina Sofía.*

*Córdoba.*

JOSÉ PORTILLO SÁNCHEZ

*Servicio de Medicina Interna.*

*Hospital General de Ciudad Real.*

*Ciudad Real.*

RAMÓN RABUÑAL REY

*Servicio de Medicina Interna.*

*Complejo Hospitalario Xeral-Calde.*

*Lugo.*

ÁNGEL LUIS SAMPERIZ LEGARRE

*Servicio de Medicina Interna.*

*Hospital Reina Sofía de Tudela.*

*Tudela. Navarra.*

MARÍA JOSÉ SOTO CÁRDENAS

*Servicio de Medicina Interna.*

*Hospital Universitario Puerta del Mar.*

*Cádiz.*

CARLES TOLOSA VILELLA

*Servicio de Medicina Interna.*

*Corporació Sanitària Parc Taulí.*

*Sabadell. Barcelona.*

JAVIER TRUJILLO SANTOS

*Servicio de Medicina Interna.*

*Hospital Santa María del Rosell.*

*Cartagena. Murcia*

GEMMA VIDAL CUSIDÓ

*Servicio de Medicina Interna.*

*Corporació Sanitària Parc Taulí.*

*Sabadell. Barcelona.*

ANTONIO ZAPATERO GAVIRIA

*Servicio de Medicina Interna.*

*Hospital Universitario de Fuenlabrada.*

*Madrid.*

# PRÓLOGO

No cabe duda de que la enfermedad tromboembólica (ETE) es una patología prevalente, que puede ser mortal y que se asocia a variadas complicaciones, de la que hay mucho conocimiento, pero que, por su heterogeneidad a la hora de presentarse y su aparición en pacientes complejos, a veces resulta difícil su abordaje. Se trata, además, de una patología que en muchos casos es prevenible, lo que nos hace manejarnos en un entorno en el que el conocimiento sobre la enfermedad es clave para reducir el número de pacientes que la sufren.

Otra de las peculiaridades de la ETE es que puede ser diagnosticada y tratada por especialistas diversos, lo que nos lleva, en ocasiones, a que haya una gran dispersión a la hora de manejar a los enfermos con este cuadro. Por ello tiene sentido establecer unos protocolos de diagnóstico y tratamiento con el fin de poner sobre la mesa los conocimientos más recientes sobre la enfermedad y establecer una serie de pautas que pueden ayudar a unificar los criterios de manejo, lo que redundará en el beneficio de los pacientes.

En los últimos años, nuestro país ha liderado un proyecto de estudio de pacientes con ETE que nos ha permitido conocer muchas realidades sobre la evolución clínica y el manejo de estos enfermos. El Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica (RIETE), que ya se ha internacionalizado, y todos los trabajos derivados de éste ayudan a establecer pautas de tratamiento en pacientes que no cumplen los criterios de los ensayos clínicos, y, por ello, no aparecen en las guías clínicas. Gracias a dicho registro sabemos mucho más de la ETE, y estamos en condiciones de

establecer indicaciones de tratamiento en situaciones que hasta hora no teníamos tan claras (ancianos, insuficiencia renal, pesos extremos, pacientes con antecedentes de sangrado...).

Hace unos años se publicó la primera edición de estos protocolos, con un alto nivel científico, claros y muy prácticos para todos los médicos internistas y de otras especialidades que manejan a estos pacientes. Pero cada vez sabemos más de esta enfermedad, y parecía lógico actualizarlos con el nuevo conocimiento disponible.

Hay que agradecer a la SEMI su interés en la reedición, que permitirá facilitar la puesta al día de aquellos médicos que traten a estos pacientes. Además, nuestro agradecimiento a Sanofi-Aventis, que ha vuelto a colaborar en su edición, a Manel Monreal, por haber coordinado la primera edición y participado brillantemente en la segunda, y a todos los autores que han reescrito sus capítulos para que se disponga de información de última hora sobre esta enfermedad.

Y me permito dedicar este manual a todos los médicos que atienden a pacientes afectados de trombosis, y en especial a aquellos que los incluyen en el RIETE, a ellos va dedicado este protocolo. Aunque ellos ya saben mucho de esta enfermedad, siempre hay algo nuevo que aprender.

DRA. RAQUEL BARBA MARTÍN

# CAPÍTULO I

## Diagnóstico de la trombosis venosa profunda

---

FRANCISCO JOSÉ MUÑOZ RODRÍGUEZ  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital de Mollet. Mollet del Vallés. Barcelona.*

### Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye en su espectro clínico tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como la tromboembolia pulmonar (TEP), la cual es habitualmente una complicación de la TVP. Es una enfermedad relativamente frecuente con importante morbimortalidad y que requiere un proceso diagnóstico preciso. La incidencia global de TVP en la población general según diferentes estudios epidemiológicos se sitúa alrededor de 5 casos por 10.000 pacientes/año<sup>1</sup> y presenta un incremento progresivo con la edad. En nuestro país, según datos facilitados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, la ETV supuso el 0,8% del total de altas hospitalarias entre los años 1999 y 2005, correspondiendo el 47% a casos de TVP. Se estimó una tasa de diagnósticos de ETV en la población española en 2005 de 154/100.000 habitantes. Además, la tasa de mortalidad por cualquier causa en los pacientes ingresados por ETV en nuestro país se situó entre el 10,3 y el 12,9% para la TEP y el 1,7 y el 2,8% para la TVP<sup>2</sup>. Probablemente su incidencia global está subestimada, porque se trata de una enfermedad que suele ofrecer dificultades en el diagnóstico debido a que la sintomatología que suele

acompañarla es inespecífica y común a otras enfermedades. En otras ocasiones suele ser una enfermedad asintomática, especialmente tras la cirugía ortopédica. Estos antecedentes obligan a elaborar protocolos precisos que faciliten al médico el diagnóstico de la TVP y minimicen los riesgos. Estos protocolos deben basarse en la sospecha clínica inicial, las pruebas de imagen y las técnicas de laboratorio (determinación del dímero-D) que analizaremos a continuación.

### Diagnóstico clínico

El espectro clínico de la TVP es variable e incluye dolor en la pantorrilla, edema, cianosis o tumefacción en la extremidad y dolor con la flexión dorsal del pie (signo de Homans). Estos signos o síntomas son muy inespecíficos y comunes a otras enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial. Además de las manifestaciones clínicas hay que considerar ciertos antecedentes que pueden hacer más probable el diagnóstico de TVP. Según un reciente metaanálisis<sup>3</sup> pueden ser de cierta ayuda en el diagnóstico la coexistencia de neoplasia, ETV previa, reciente inmovilización o cirugía y aumento en el diámetro de la extremidad, mientras que la ausencia de tumefacción o de diferencia en el diámetro entre ambas extremidades podrían ser útiles para su exclusión. De todas formas, las escalas de probabilidad clínica que combinan síntomas, signos y factores de riesgo son de mayor utilidad, especialmente la escala de Wells<sup>4</sup> (**tabla 1**), por ser la más utilizada en la actualidad. Estas escalas ofrecen ventajas sobre el juicio clínico, debido a que están bien estandarizadas y son fácilmente reproducibles. La escala de Wells<sup>4</sup> clasifica de forma adecuada a los pacientes con sospecha de TVP proximal en 3 categorías, aunque ofrece dificultades cuando se trata de una TVP distal<sup>5</sup>. La prevalencia de TVP fue

Tabla 1. Escala clínica de Wells

Características clínicas	Valor
Cáncer activo (paciente que recibe quimioterapia en los 6 meses previos o en tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización con yeso de una extremidad	1
Reciente encamamiento durante 3 días o más, o cirugía mayor en las 12 semanas previas con anestesia general o regional	1
Dolor a la presión a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Tumefacción de toda la extremidad	1
Aumento del perímetro mayor de 3 cm respecto a la extremidad asintomática, medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial	1
Edema en la extremidad sintomática	1
Venas superficiales colaterales no varicosas	1
Antecedente de TVP documentada	1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como TVP	-2

TPV: trombosis venosa profunda.

Valores: < 1 baja probabilidad; 1-2 moderada probabilidad; ≥ 3 alta probabilidad.

del 75, el 17 y el 3% en los pacientes con alta, moderada y baja probabilidad, respectivamente, de presentarla<sup>4</sup>. Con posterioridad esta escala fue modificada por los mismos autores para clasificar a los pacientes solamente en 2 categorías, según fuese probable o improbable el diagnóstico de TVP, sin que afectase a su utilidad clínica<sup>5</sup>. Han aparecido otros modelos clínicos de predicción<sup>6</sup>, pero su uso no se ha generalizado y actualmente no se recomiendan para su aplicación sistemática. En definitiva, es aconsejable la utilización de los modelos de probabilidad clínica ante un paciente con sospecha de TVP. Éste es el primer paso en el algoritmo para poder diagnosticar o excluir la enfermedad de forma rápida y sencilla, sin necesidad de recurrir a exploraciones más costosas o invasivas.

## Utilidad del dímero-D

El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina que se incrementa cuando se activa la fibrinólisis endógena en la fase aguda de la trombosis, aunque también puede producirse en otras muchas enfermedades, tales como sepsis, neoplasia, insuficiencia cardíaca o renal, infarto agudo de miocardio, ictus, etc.<sup>7</sup>. Por la tanto, es una técnica poco específica que no ayuda a establecer el diagnóstico de la enfermedad. Hay distintas técnicas de determinación del dímero-D que pueden dividirse en 2 grandes grupos: técnicas cuantitativas (ELISA o turbidimétricas) y cualitativas (aglutinación de hematíes o aglutinación en látex). Las primeras proporcionan un valor y un punto de corte que puede variar en función de la técnica y a partir del cual el resultado se considera positivo. Las segundas sólo nos informan si el resultado es positivo o negativo. Globalmente, la sensibilidad del dímero-D en pacientes con sospecha clínica de TVP es del 91% con una baja especificidad (55%) y un excelente valor predictivo negativo<sup>8</sup>. Esta sensibilidad es ligeramente superior con las técnicas de ELISA con una peor especificidad respecto a las técnicas de aglutinación. También varía en función de la localización de la TVP. Si se consideran de forma conjunta todas las técnicas disponibles, la sensibilidad para la TVP proximal es del 94% y desciende al 82% en las formas distales con una especificidad similar. Su sensibilidad también es inferior en pacientes asintomáticos. Cuando se utiliza una técnica de aglutinación, generalmente menos sensible que las técnicas de ELISA, la incidencia de ETV a los 3 meses de seguimiento entre pacientes con baja probabilidad clínica y concentraciones normales de dímero-D es del 0,5%. Si utilizamos técnicas más sensibles, esta incidencia es del 0,4% entre los pacientes con probabilidad baja o moderada y dímero-D normal<sup>9</sup>. En conclusión, su utilidad clínica radica en que una elevada sensibilidad se acompaña de un valor predictivo negativo también muy alto y nos ayuda a excluir de forma segura el diagnóstico de TVP, especialmente en los

casos de una baja probabilidad clínica de acuerdo con la escala de Wells. Otra utilidad práctica del dímero-D es su asociación con posibles recurrencias de la ETV tras la finalización del tratamiento anticoagulante. Se ha observado que la persistencia de un dímero-D elevado un mes después de dicha finalización es un factor predictor independiente de posibles recurrencias y que éstas se reducen de forma significativa con la continuación del tratamiento anticoagulante<sup>10,11</sup>. En definitiva, parece prudente solicitar nuevamente la determinación del dímero-D tras la finalización del tratamiento para ayudarnos a decidir su duración.

## Técnicas de imagen

Una vez establecida la probabilidad de experimentar una TVP sintomática en un paciente individual debemos realizar el diagnóstico definitivo mediante pruebas de imagen. Hasta hace pocos años, la prueba de referencia era la flebografía convencional. Es una técnica muy exacta en el diagnóstico, pero, debido a que se trata de una prueba invasiva, así como a las dificultades técnicas, sus posibles complicaciones<sup>12</sup> y su coste, no se recomienda de forma sistemática para la evaluación de una posible TVP. Una técnica no invasiva que también se había utilizado para el diagnóstico de la TVP era la pletismografía por impedancia. Actualmente es una técnica en desuso por varias razones: es una prueba no disponible de forma sistemática en la mayoría de centros y tiene una peor sensibilidad y especificidad que otras exploraciones no invasivas, especialmente cuando se trata de trombosis distales o cuando el trombo no ocluye de forma significativa el vaso, aunque se trate de una trombosis proximal<sup>13</sup>. La ecografía venosa se considera hoy día la exploración de elección para el diagnóstico no invasivo de la TVP. Hay 2 modalidades: la ecografía por compresión y la ecografía con Doppler color<sup>14</sup>. El principal criterio diagnóstico es la imposibilidad de compresión

del trayecto venoso. La ecografía por compresión es especialmente útil en las venas profundas proximales de la extremidad, sobre todo femoral común, femoral y poplítea. La adición del sistema Doppler color ayuda en la evaluación de las venas ilíacas y las más distales de la extremidad. En un reciente metaanálisis<sup>15</sup> se observó que la sensibilidad global para el diagnóstico de TVP en pacientes sintomáticos, con independencia de la técnica ecográfica utilizada, era del 90%, con una especificidad del 94%. Esta sensibilidad era claramente superior para la detección de trombosis proximales. La adición a la ecografía por compresión del sistema Doppler color consigue mejorar la sensibilidad, tanto en la TVP proximal como distal, aunque no mejora la especificidad. Otro factor que contribuye a mejorar la sensibilidad de la prueba es la probabilidad clínica de acuerdo con la escala de Wells<sup>16</sup>. Ésta es superior en los pacientes con alta probabilidad clínica. Además, en pacientes asintomáticos su sensibilidad es muy baja y no se recomienda su uso<sup>17</sup>. Goodacre et al<sup>18</sup> analizaron diferentes algoritmos diagnósticos para la TVP de acuerdo con la mejor relación entre su coste y su efectividad y concluyeron que la estrategia óptima era limitar el uso de la ecografía venosa para pacientes de alto riesgo o con dímero-D positivo. Una ventaja adicional de esta técnica es la posibilidad de establecer diagnósticos alternativos a la TVP como trombosis residual, edema, rotura de un quiste de Baker, hematoma por rotura muscular, etc.<sup>19</sup>. Si ante la sospecha clínica de TVP una exploración ecográfica completa de la extremidad es normal, esta información parece suficiente para excluir el diagnóstico y retirar de forma segura la anticoagulación en el caso de haberse iniciado, porque en diferentes estudios se ha observado una incidencia global de ETV a los 3 meses de seguimiento inferior al 1%<sup>20,21</sup>. Sin embargo, en una población seleccionada de pacientes, la repetición de la ecografía venosa una semana más tarde puede ser útil para establecer el diagnóstico, especialmente en pacientes con moderada o alta probabilidad clínica y dímero-D positivo. En este subgrupo, Tick et

al<sup>22</sup> pudieron diagnosticar la TVP en el 15,7% de los pacientes con una primera ecografía normal. Una posible limitación en la utilidad clínica de la ecografía venosa es el diagnóstico de una TVP recurrente en la misma extremidad, donde la presencia de trombosis residual tras el primer episodio trombótico puede ser un elemento de confusión. En esta situación es aconsejable solicitar un control ecográfico tras la finalización del tratamiento anticoagulante para valorar el grado de recanalización conseguido y la presencia de trombosis residual. Si aparecen signos o síntomas clínicos que indican un nuevo episodio agudo, la comparación de los hallazgos ecográficos actuales con los basales es útil para establecer el diagnóstico de trombosis recurrente<sup>23</sup>. Otra utilidad de la repetición de la ecografía venosa tras la finalización del tratamiento es la posible detección de dicha trombosis residual cuya presencia, según algunos estudios, puede ser un factor predictor de recurrencia<sup>24</sup>.

Recientemente se han incorporado otras técnicas para el diagnóstico de la TVP, cuyo papel todavía no se ha definido con claridad. La tomografía computarizada (TC) en fase venosa se ha utilizado en la mayoría de ocasiones junto con la angio-TC torácica en pacientes con sospecha clínica de TEP. Tiene una excelente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TVP, con resultados comparables a la ecografía venosa y un alto grado de concordancia entre ambas técnicas<sup>25,26</sup>, aunque la necesidad de la administración de contraste intravenoso puede suponer una desventaja. La resonancia magnética también puede ser una alternativa a la ecografía venosa cuando esta última no puede realizarse o no es concluyente. La resonancia ofrece unos resultados de eficacia muy similares a la ecografía venosa, pero requiere la interpretación de un radiólogo especialista y ello limita su utilidad en la práctica diaria<sup>27</sup>.

La TVP que afecta a las extremidades superiores, aunque relativamente infrecuente, no está exenta de morbimortalidad y hemos

observado que tiene una evolución a corto plazo similar a la TVP de las extremidades inferiores<sup>28</sup>. Esta situación también requiere de un diagnóstico preciso y la ecografía con Doppler color, aunque puede tener ciertas dificultades en la valoración del trayecto infraclavicular de la vena subclavia y los trayectos intratorácicos, sigue siendo la exploración de primera elección. Cuando los resultados no son concluyentes, la resonancia magnética o la flebografía pueden ayudar a establecer el diagnóstico<sup>29</sup>.

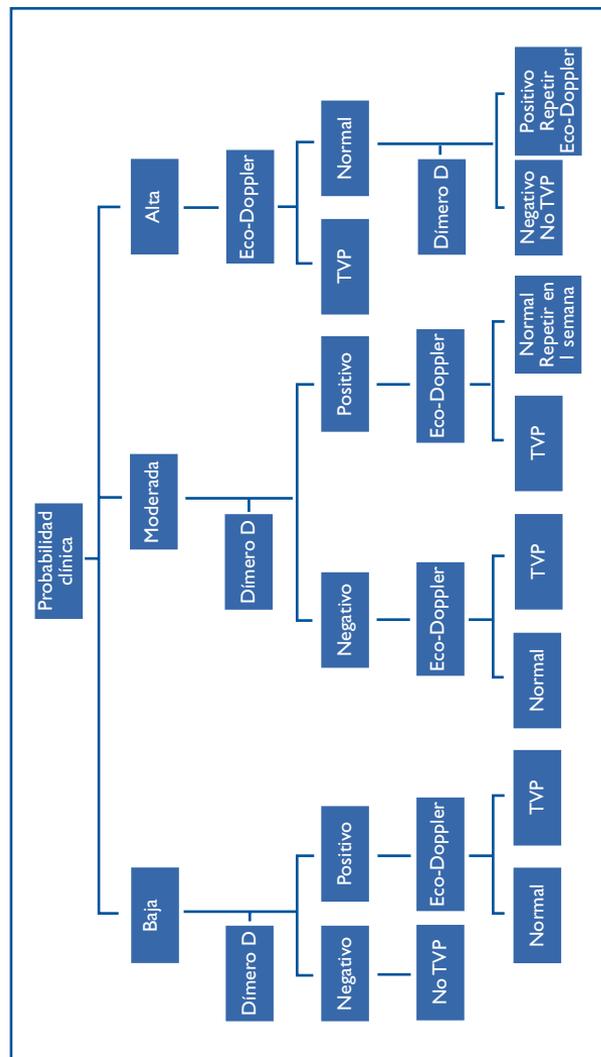
### Recomendaciones finales

Basándonos en los apartados expuestos anteriormente podemos establecer las siguientes recomendaciones<sup>26</sup>:

1. Es aconsejable la utilización de la escala de Wells para establecer el riesgo de un paciente de experimentar una TVP.
2. En pacientes con una baja probabilidad clínica, la negatividad del dímero-D permite excluir de forma razonablemente segura la TVP y no sería necesario recurrir a nuevas exploraciones.
3. La ecografía venosa estaría indicada en pacientes con riesgo moderado o alto y/o dímero-D positivo.
4. En pacientes con probabilidad clínica moderada o alta y dímero-D positivo con una primera ecografía venosa normal sería aconsejable la repetición de ésta una semana más tarde para excluir o establecer definitivamente el diagnóstico.

Finalmente, en la **figura 1** proponemos un algoritmo diagnóstico que debe ser adaptado a cada centro en función de la disponibilidad o accesibilidad a las diferentes exploraciones complementarias.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la trombosis venosa profunda.



## Bibliografía

1. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25:1-5.
2. Guijjarro R, Montes J, Sanromán C. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc).* 2008;131 Supl 2:2-9.
3. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: the value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2005;143:129-39.
4. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997; 350:1795-8.
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349: 1227-35.
6. Constans J, Boutinet C, Salmi R, et al. Comparison of four clinical prediction scores for the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med.* 2003;115:436-40.
7. Frost SD, Brotman DJ, Michota FA. Rational use of D-dimer measurement to exclude acute venous thromboembolic disease. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1385-91.
8. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess.* 2006;10:1-168.
9. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ.* 2004;329:821.
10. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-9.
11. Bruinstroop E, Klok FA, Van de Ree MA, et al. Elevated D-dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2009;7:611-8.
12. Lensing AVW, Prandoni P, Büller HR, et al. Lower extremity venography with iohexol: results and complications. *Radiology.* 1990;177: 503-5.
13. Locker T, Goodacre S, Sampson F, et al. Meta-analysis of plethysmography and rheography in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Emerg Med J.* 2006;23:630-5.
14. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation.* 2004;109:9-14.
15. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging.* 2005;5:6.
16. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995;345:1326-30.
17. Tomkowski WZ, Davidson BL, Wisniewska J, et al. Accuracy of compresión ultrasound in screening for deep venous thrombosis in acutely ill medical patients. *Thromb Haemost.* 2007;97:191-4.
18. Goodacre S, Stevenson M, Wailoo A, et al. How should we diagnose suspected deep-vein thrombosis. *Q J Med.* 2006;99:377-88.
19. De Oliveira A, França GJ, Vidal EA, et al. Duplex scan in patients with clinical suspicion of deep venous thrombosis. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008; 6:53.
20. Stevens SM, Elliot CG, Chan KJ, et al. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2004;140:985-91.
21. Subramaniam RM, Heath R, Chou T, et al. Deep venous thrombosis: withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings. *Radiology.* 2005;237:348-52.
22. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compresión ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med.* 2002;113:630-5.
23. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, et al. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2009;7:752-9.
24. Piovella F, Crippa L, Barone M, et al. Normalization rates of compresión ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with DVT recurrence and new thrombosis. *Haematologica.* 2002;87:515-22.

25. Goodman LR, Stein PD, Matta F, et al. CT venography and compresión sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am J Roentgenol.* 2007;189:1071-6.
26. Thomas SM, Goodacre SV, Sampson FC, et al. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systemic review and meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63:299-304.
27. Sampson FC, Goodacre SV, Thomas SM, et al. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systemic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2007;17:175-81.
28. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis. Results from the RIETE registry. *Chest.* 2008;133:143-8.
29. Chin EE, Zimmerman PT, Grant EG. Sonography evaluation of upper extremity deep venous thrombosis. *J Ultrasound Med.* 2005;24:829-938.
30. Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146:454-8.

## CAPÍTULO II

### Diagnóstico clínico

# de la tromboembolia pulmonar

ÁNGEL LUIS SAMPERIZ LEGARRE

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Reina Sofía de Tudela. Tudela. Navarra.*

### Introducción

El diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y, dentro de ella, de la tromboembolia pulmonar (TEP), es uno de los retos más difíciles para los clínicos que se enfrentan a estos problemas, por la escasa sensibilidad y especificidad de los signos y los síntomas, que son el 25 y el 33%, respectivamente<sup>1,2</sup>. Por ello nos apoyamos en pruebas complementarias, que nos ayudan a confirmar o descartar nuestra sospecha clínica. Estas exploraciones tendrán tanto más poder predictivo cuanto mayor sea la probabilidad clínica de que un paciente determinado tenga TEP<sup>2,3</sup>.

De los pacientes en los que se sospecha TEP, ésta sólo se confirma en alrededor del 30% de los casos<sup>2</sup>. Por otra parte, en muchas ocasiones es asintomático, como ocurre en un 40% de los casos de TVP confirmada, en los que se demuestra TEP en la gammagrafía de ventilación-perfusión, en ausencia de síntomas que la hicieran intuir<sup>4</sup>. Asimismo, en un 40-70% de los casos de autopsia en los que se demuestra TEP, ésta no fue sospechada clínicamente<sup>5</sup>. De la estrecha relación entre la TVP de las extremidades inferiores y la TEP dan cuenta algunos estudios, que demuestran la elevada prevalencia con que se en-

cuentra TVP residual, en hasta en un 82% en los casos de TEP confirmados<sup>6</sup>.

## Factores de riesgo en la ETV

Los factores de riesgo plenamente demostrados relacionados con la ETV incluyen la cirugía ortopédica, la cirugía mayor, el cáncer, el traumatismo, la inmovilidad, el antecedente de ETV, las enfermedades médicas, la edad avanzada y la hospitalización reciente, pero cada uno de estos factores tiene un peso determinado y un determinado valor predictivo<sup>7</sup>. Heit realizó en su estudio un análisis de regresión logística para valorar estos factores y obtuvo el riesgo (*odds ratio* [OR]) para cada uno de ellos de asociarse a ETV<sup>8</sup>: la cirugía mayor con hospitalización es la que más riesgo condiciona (OR = 22), seguida del politraumatismo (OR = 13), la institucionalización (OR = 8) y el cáncer (OR = 7). En un trabajo posterior los mismos autores establecen la importancia de la hospitalización, no sólo en la cirugía, sino en enfermedades médicas, que se asocia hasta en un 22% a ETV<sup>9</sup>. En estudios recientes, como el ENDORSE<sup>10</sup>, se pone de manifiesto la importancia de los factores de riesgo, sobre todo en los pacientes hospitalizados por enfermedad médica, en los que se considera que un 42% está en riesgo de experimentar ETV.

La mayoría de los pacientes que desarrollan ETV posee algún factor de riesgo, pero la concurrencia de varios de ellos incrementa el riesgo de forma exponencial. Además de los factores adquiridos comentados, también hay una serie de factores genéticos que pueden incrementar el riesgo de ETV. En la **tabla 1** se expone un listado de los factores de riesgo demostrados<sup>7-9,11</sup> y en la **tabla 2**, una cuantificación aproximada del riesgo en pacientes hospitalizados según el tipo de enfermedad<sup>12</sup>.

Tabla 1. Factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica

### Factores hereditarios

Deficiencia de antitrombina  
 Deficiencia de proteína C  
 Deficiencia de proteína S  
 Factor V de Leiden  
 Mutación del gen de la protrombina  
 Disfibrinogenemia  
 Deficiencia de plasminógeno  
 Resistencia a la proteína C activada

### Factores adquiridos

Reposo  
 Edad avanzada  
 Cáncer  
 Enfermedad médica aguda  
 Cirugía mayor  
 Traumatismo  
 Afectación medular  
 Embarazo y posparto  
 Policitemia vera  
 Síndrome antifosfolípido  
 Anticonceptivos orales  
 Tratamiento hormonal  
 Quimioterapia  
 Obesidad  
 Catéter venoso central

## Sintomatología clínica

Los signos y los síntomas de la TEP nos permiten establecer una sospecha clínica, pero, al ser comunes a otras muchas enfermedades, su especificidad es escasa. En los trabajos publicados sobre amplias series de pacientes se establece la frecuencia con que se presentan los síntomas fundamentales de TEP<sup>3,14</sup> (**tabla 3**).

*Tabla 2. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados*

	Prevalencia (%)
Pacientes médicos	10-20
Cirugía general	15-40
Cirugía urológica y ginecológica	15-40
Neurocirugía	15-40
Artroplastia de rodilla o cadera	40-60
Fractura de cadera	40-60
Traumarismo mayor	40-80
Sección medular	60-80
Ictus	20-50
Pacientes en UCI	10-80

UCI: unidad de cuidados intensivos.

Además, como ya hemos dicho, hasta en un 40-50% de los casos la TEP es asintomática, tanto entre los pacientes que tiene clínica de TVP proximal<sup>4,15</sup> como en aquéllos en los que la TEP se descubre en estudios de imagen o necroscópicos<sup>5,16</sup>. Un alto porcentaje de pacientes tiene TVP asintomática<sup>6</sup>, todo lo cual hace que la sintomatología clínica en la TEP tenga poca sensibilidad.

En los últimos años se han realizado valoraciones clínicas que sirven para asignar, a cada caso sospechoso de TEP, una determinada probabilidad clínica pretest. Conociendo la sensibilidad y la especificidad del test que se aplicará, podemos saber en última instancia la probabilidad postest de presentar TEP aplicando el teorema de Bayes<sup>1</sup>. Los estudios PIOPED<sup>2</sup> y PISAPED<sup>17</sup> fueron pioneros en asignar una probabilidad clínica de presentar TEP, aunque la valoración de la probabilidad la hicieron de una forma empírica, y realizaron luego una gammagrafía de ventilación-perfusión (gammagrafía V/Q) y contraron estos resultados con los de una angiografía pulmonar.

*Tabla 3. Semiología clínica*

	Porcentaje
Dolor torácico	74-88
Disnea	84-86
Taquipnea > 20	85
Angustia	60-70
Tos	50-55
Flebitis	35-41
Hemoptisis	30-35
Síncope	4-17

Basados en los anteriores se han ido desarrollando modelos con variables clínicas, a las que se asigna un determinado valor numérico, cuya suma según el valor alcanzado asignará una probabilidad alta, intermedia o baja de presentar una TEP; así, ha ido surgiendo en el área de urgencias la escala de Ginebra<sup>18</sup>. Paralelamente, se han realizado otros estudios, como el de Wells<sup>19</sup>, basado sólo en la probabilidad clínica y el dímero-D, y más recientemente se comenzaron a combinar estas variables, con la tomografía computarizada (TC) como prueba de imagen<sup>20,21</sup>.

### **Exploraciones complementarias en la cabecera del paciente**

El electrocardiograma (ECG), la radiografía de tórax y la gasometría arterial, aunque son poco sensibles y específicas, contribuyen a mejorar la probabilidad pretest si los asociamos a la clínica<sup>22</sup>. El ECG se altera en la TEP hasta en un 70% de los casos, y lo más frecuente suelen ser anomalías de la repolarización. Las alteraciones más específicas, como el patrón típico SIQ3T3, o el bloqueo de rama derecha, o sobrecarga derecha, se dan en un

porcentaje del 6-11%<sup>13</sup>. En la radiografía de tórax puede observarse alguna alteración en muchos de los pacientes con TEP, como atelectasias, derrame pleural, elevación del hemidiafragma, etc. Pero las que pueden tener algún valor más específico, como oligohemia o infarto pulmonar, se observan en un número limitado de casos, inferior al 30%. En la gasometría, la alteración de los valores ( $pO_2 < 80$  y  $pCO_2 < 35$ ) no es suficientemente discriminativa para diagnosticar o excluir el TEP<sup>13</sup>.

Biomarcadores como las troponinas y el péptido natriurético cerebral (BNP) se utilizan en la actualidad como una ayuda diagnóstica, sobre todo para valoración del riesgo y pronóstico en el TEP masivo<sup>23,24</sup>. Tanto las troponinas T como el BNP han demostrado una clara correlación entre valores elevados y disfunción del ventrículo derecho en la TEP y, por tanto, con su gravedad y la tasa de complicaciones durante la hospitalización, incluida la muerte, aunque por el momento esto no justifica la realización de tratamientos más agresivos<sup>25</sup>. Lo que han demostrado fehacientemente es un alto valor predictivo negativo. Es decir, si los valores son normales, estamos ante un caso de TEP con bajo riesgo de complicarse<sup>23</sup>.

## Dímero-D

El dímero-D es un producto de degradación de la fibrina que se eleva habitualmente en la ETV, pero su incremento no es específico, puesto que puede hacerlo en muchos otros procesos como infecciones, cáncer, cirugía, traumatismos, etc. En los últimos años se ha ido incorporando esta técnica al diagnóstico de la ETV. El punto de corte habitual es de 500  $\mu\text{g/ml}$ . Un valor inferior puede ayudarnos a excluir la TEP, ya que su sensibilidad es muy elevada, del 95% en el caso del test rápido cuantitativo por ELISA, según

una revisión sistemática<sup>26</sup>. Si además lo combinamos con una baja probabilidad clínica, el valor predictivo negativo (VPN) puede llegar a ser del 99,5%<sup>27</sup>. Hoy día es una técnica fundamental, que se utiliza en la puerta de urgencias y forma parte de la mayoría de los algoritmos diagnósticos, principalmente para excluir la ETV, dado su elevado VPN<sup>21</sup>. Prácticamente un 50% de pacientes ambulatorios y 20% de pacientes ingresados con sospecha de TEP tienen baja probabilidad clínica y dímero-D negativo, y en estos podríamos dejar de hacer otras pruebas diagnósticas, con una gran certeza de que no hay riesgo de presentar o desarrollar ETV en el seguimiento<sup>28</sup>.

Debe utilizarse, pues, en los pacientes con moderada o baja probabilidad pretest, y carece de valor en los pacientes en los que la probabilidad clínica de TEP es alta, puesto que aquí su VPN es bajo. En los casos en los que de por sí puede estar elevado, como en los de edad avanzada, con cáncer u hospitalizados, su determinación carece de sentido<sup>28</sup>.

## Pruebas diagnósticas de imagen

Hasta hace unos pocos años decíamos que el patrón de referencia para el diagnóstico del TEP era la angiografía pulmonar, pero, dada su morbimortalidad, su dificultad técnica y de interpretación, y la menor disponibilidad que otras exploraciones, tendía a reservarse para los casos de difícil diagnóstico<sup>29</sup>. En el momento actual, debido al avance de otras técnicas de imagen incruentas, como la TC multidetector o multicorte con 64 cabezales, capaz de obtener imágenes de una gran precisión, que además de confirmar o excluir la ETV permiten llegar a otros diagnósticos<sup>30</sup>, la angiografía se ha visto relegada y prácticamente se utiliza tan sólo en los casos en los que, además de para el diagnóstico, la téc-

nica invasiva hubiera de servir como tratamiento para succión o fragmentación del trombo en caso de contraindicación o fallo de la fibrinólisis<sup>31</sup>.

El diagnóstico de la TEP se realiza hoy día a partir de exploraciones no invasivas, mediante la combinación de técnicas de imagen, como la ecografía de extremidades para el diagnóstico de la TVP, con la TC helicoidal<sup>20</sup>. La eco-Doppler venosa es una técnica sencilla, no invasiva que tiene una sensibilidad y especificidad del 95 y el 96%, respectivamente, en lo que se refiere a las venas proximales, y nos puede servir como ayuda para diagnosticar ETV hasta en un 40% de los casos de TEP, sin necesidad de realizar otras exploraciones<sup>32</sup>.

La TC se está utilizando desde mediados de la década de 1990 para el diagnóstico de TEP y, al contrario que la gammagrafía V/Q, es una exploración de una gran especificidad, aunque menor sensibilidad. Ya hace casi una década, su especificidad oscilaba entre el 81 y el 100%<sup>33</sup>, aunque la sensibilidad era algo menor, al no detectar las TEP en arterias subsegmentarias, y oscilaba entre el 53 y el 100%<sup>33</sup>. En trabajos más recientes se han mejorado estas cifras completando el estudio en fase arterial con imágenes en fase venosa de las extremidades inferiores, lo que aumenta la sensibilidad desde un 83 hasta un 90%. La especificidad es de un 95%, con un valor predictivo positivo (VPP), si hay una concordancia con clínica de alta probabilidad de un 96%<sup>34</sup>. Otros trabajos otorgan también a la TC un alto VPN del 99%<sup>35,36</sup>, similar al de la angiografía pulmonar<sup>36</sup>. Además, hasta en un 25% de las ocasiones pueden obtenerse otros diagnósticos alternativos<sup>35</sup>.

La resonancia magnética (RM) requiere todavía de más estudios para ser utilizada en los protocolos diagnósticos del TEP<sup>37</sup>.

La primera técnica de imagen incruenta que se utilizó para el diagnóstico de la TEP fue la gammagrafía V/Q y, en los primeros estudios, se consideró una excelente prueba para excluir el diagnóstico de TEP con una gran sensibilidad (próxima al 98%)<sup>2</sup> y un VPN también muy elevado (99%), aunque con el gran inconveniente de su escasa especificidad, que es de un 10%<sup>2</sup>. Sin embargo, la imprecisión de sus diagnósticos en los numerosos casos etiquetados de probabilidad intermedia o indeterminada y el posterior advenimiento de la TC helicoidal, que ha ido ganando en resolución y precisión como hemos comentado, han condicionado que la gammagrafía V/Q vaya quedando relegada a casos en los que con la TC no acaba de llegarse a un diagnóstico, o en los que está contraindicado por alergia al contraste. Una gammagrafía V/Q normal excluye TEP en prácticamente el 100% de los casos<sup>2</sup> y una gammagrafía V/Q de alta probabilidad, acompañada de alta probabilidad clínica, es diagnóstica en un 96%. Sin embargo, en el resto de las combinaciones de probabilidad baja o intermedia, que suponen el 75% de los casos, la TEP estaba presente entre un 16 y un 88% de los casos<sup>2</sup>. Hay ya trabajos que demuestran la no inferioridad de la angio-TC para excluir la TEP y su superioridad para llegar a un diagnóstico de certeza<sup>38</sup>. Por otra parte, el número de pacientes a los que se realiza la TC ha experimentado un crecimiento exponencial en detrimento de la gammagrafía V/Q, como se demuestra también en nuestro país, según datos del RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad Trombo-Embólica)<sup>39</sup>.

Un comentario aparte merece también el diagnóstico de la TEP mediante la realización de un ecocardiograma, que puede desempeñar un papel importante, sobre todo en los casos que se presentan con hipotensión y shock. El ecocardiograma no se considera relevante en la estrategia diagnóstica de la TEP en el paciente hemodinámicamente estable, mientras que en el que se presenta con signos de hipotensión o shock, la normalidad de

esta exploración sirve para excluir la TEP sin ningún género de dudas, pudiendo contribuir al esclarecimiento de la causa del shock. Por otra parte, el hallazgo de disfunción del ventrículo derecho, ante una elevada sospecha clínica de TEP, puede justificar el inicio de un tratamiento agresivo<sup>31</sup>.

## Estrategia diagnóstica

En los últimos años se han realizado múltiples estudios en los que, mediante la combinación de las escalas de probabilidad clínica, que contienen los datos clínicos más relevantes, con la realización de determinadas exploraciones a criterio de los investigadores, se han ido diseñando una serie de estrategias diagnósticas más simples y de mayor precisión que las que teníamos hace unos años.

Los estudios tienen el mismo punto de partida para el diagnóstico: “la probabilidad clínica pretest”. Unos utilizan una escala de puntuación previamente establecida, como las de Wells<sup>19</sup>, Ginebra<sup>18,20</sup> (recientemente revisada)<sup>40</sup> o Miniati<sup>22</sup>, otros, una valoración subjetiva basada en la propia experiencia clínica<sup>2</sup>. Sea cual sea el sistema, se pretende asignar un valor probabilístico a un paciente determinado con el fin de que aumente la probabilidad de acierto, al aplicar un test concreto. En la **tabla 4** podemos observar las puntuaciones en la valoración de los síntomas de la escala de Wells<sup>19</sup>, y en la **tabla 5**, la escala de Ginebra en la última revisión<sup>40</sup>.

Cada autor, basado en sus estudios y experiencias previas, propone su propio algoritmo diagnóstico que facilita la toma de decisiones; algunos incluyen el D-dímero como primera prueba a realizar en el algoritmo<sup>18,20-27</sup>, en unos casos en todos los pacientes<sup>20</sup> y en otros, sobre todo hoy día, tan sólo en los de baja probabilidad clínica con el fin de excluir la TEP<sup>41</sup>.

Tabla 4. Escala de puntuación de Wells

Signos y síntomas de TVP	3 puntos
TEP menos probable que otro diagnóstico	3 puntos
Frecuencia cardíaca > 100 lat/min	1,5 puntos
Inmovilización o cirugía en 4 semanas anteriores	1,5 puntos
Antecedentes de ETV	1,5 puntos
Hemoptisis	1 punto
Cáncer	1 punto
Probabilidad pretest	
Alta > 6	
Media 2-6	
Baja < 2	

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TEP: tromboembolia pulmonar; TPV: trombosis venosa profunda.

Tabla 5. Escala de valoración de Ginebra

Factores de riesgo	Puntos
Edad > 65 años	1
Episodio previo de TEP o TVP	3
Cirugía previa o fractura en el mes previo	2
Cáncer activo	2
<b>Síntomas</b>	
Dolor en una pierna	3
Hemoptisis	2
<b>Signos clínicos</b>	
Frecuencia cardíaca 75-94 lat/min	3
Frecuencia cardíaca > 94 lat/min	5
Dolor en una pierna “edema”	
<b>Probabilidad clínica</b>	<b>Total</b>
Baja	0-3
Intermedia	4-10
Alta	11 o más

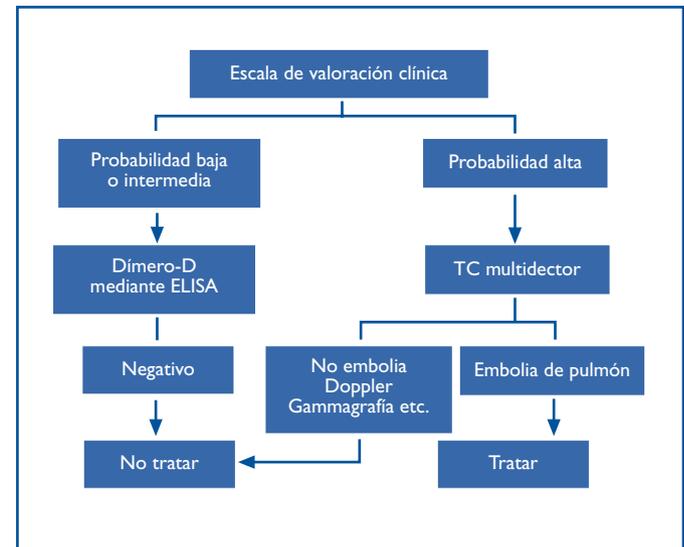
TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

La mayoría de las estrategias diagnósticas que se han propugnado hasta el año 2004 incluían, además de las escalas de valoración clínica, la gammagrafía V/Q como test fundamental a la hora de diseñar un algoritmo<sup>2,3,18,19</sup>. En el año 2002 ya aparece un trabajo que propone la TC helicoidal como método diagnóstico fiable<sup>42</sup>, y en los últimos 4 o 5 años, prácticamente todos los trabajos y algoritmos, proponen la TC helicoidal como método diagnóstico de elección<sup>20,21,30,34-38</sup>, que tiene la ventaja de poderse realizar en prácticamente todos los hospitales, de una forma más rápida, con la misma sensibilidad que la gammagrafía y mucha más especificidad, y además nos puede proporcionar otros diagnósticos alternativos.

Un ejemplo de algoritmo que incluía el dímero-D y la gammagrafía V/Q lo tomamos de Kearon<sup>28,43</sup> donde, tras evaluar la probabilidad clínica con la **escala de Wells**, descartaba TEP en los casos de baja probabilidad con dímero-D negativo. A los de media y alta probabilidad y los de baja con dímero-D positivo se les hacía una gammagrafía V/Q; si ésta era de alta probabilidad habría más de un 90% de posibilidades de que tuviera TEP y, por lo tanto, directamente se trataban. En los que la gammagrafía V/Q era normal, se descartaba TEP (VPN del 99%) y en los que no era diagnóstica, se les realizaría una eco-Doppler de extremidades inferiores. Con este algoritmo sobre una cohorte de 1.000 pacientes con sospecha de TEP podría excluirse éste en 800, con una certeza de que en los 3 meses siguientes sólo iba a desarrollar una TEP un 1% de ellos<sup>42</sup>.

Como contrapartida, el algoritmo de Perrier<sup>20</sup> utilizaba la **escala de Ginebra** para la valoración clínica y demostraba también una buena capacidad discriminativa. El dímero-D mediante ELISA como prueba inicial muestra su extraordinaria sensibilidad, la combinación de eco-Doppler con angio-TC (se hacía imperativa,

Figura 1. Algoritmo diagnóstico TEP



TC: tomografía computarizada.

dada la poca sensibilidad de la TC helicoidal hace unos años) y excluía o confirmaba la TEP de forma bastante segura.

Hoy día, con la experiencia acumulada con los sucesivos estudios y la mejora en la precisión diagnóstica de la angio-TC arterial y venosa, los algoritmos se han hecho más sencillos y uniformes a la vez.

Como paradigma de sencillez y resolución vamos a tomar el algoritmo propuesto en el artículo de Konstantinides<sup>44</sup> (**fig. 1**), que combina probabilidad clínica, con dímero-D y TC-multide-

ector que proporciona una guía de tratamiento que sirve para el 98% de los pacientes.

Se pueden utilizar indistintamente las 2 escalas de probabilidad clínica más extendidas, la de Wells<sup>19</sup> o la de Ginebra<sup>40</sup>. En los pacientes **con probabilidad clínica intermedia o baja** se realiza un dímero-D mediante un ELISA de alta sensibilidad (no es necesario realizarlo en pacientes con probabilidad alta) y, si es negativo, no son necesarias más exploraciones y puede excluirse la TEP, lo que sucede en un 30% de los pacientes en los que se sospechaba<sup>27,40</sup>. La posibilidad de que se produzca una TEP en los próximos 3 meses, en los pacientes en los que se ha excluido, es del 1%.

En los casos de **alta probabilidad clínica** o en los que el dímero-D resulte positivo, la realización de una angio-TC multidetector es el siguiente paso, sabiendo que tiene una especificidad del 95% y un VPP del 96% en caso de alta probabilidad clínica, y un 92% en caso de probabilidad intermedia. A veces puede también combinarse con una fase venosa que podría detectar trombos en las extremidades, lo que aumenta la sensibilidad de la técnica<sup>34</sup>.

En los casos en los que hay una discordancia entre la probabilidad pretest y el resultado de la TC habría que recurrir a otras técnicas, como la eco-Doppler venosa y/o la gammagrafía V/Q. En muy pocos pacientes habría que terminar realizando una arteriografía como método diagnóstico<sup>34,40</sup>.

Finalmente, vamos a extraer unas cuantas recomendaciones de las formuladas por los investigadores del PIOPED II sobre el diagnóstico de la TEP que pueden servir para clarificar algún área de incertidumbre. Estas recomendaciones están basadas en pruebas científicas y opiniones de expertos<sup>41</sup>.

## La valoración clínica mediante escalas objetivas es la medida prioritaria ante un paciente con sospecha de TEP

1. En pacientes con baja probabilidad clínica
  - Hay que determinar el dímero-D mediante un test rápido por ELISA.
  - Si es normal, no se requieren otras exploraciones, **se descarta la TEP**.
  - Si resulta elevado el dímero-D hay que realizar un angio-TC con fase venosa, que si es normal **descarta la TEP**.
  - Si se aprecian émbolos en arterias principales o lobares, **se confirma la TEP**.
  - Si se aprecian trombos en áreas segmentarias o subsegmentarias habría que recurrir a otras pruebas de imagen, como el eco-Doppler, la gammagrafía V/Q o la RM.
2. En pacientes con probabilidad clínica intermedia
  - Se realiza el dímero-D.
  - Si es negativo, no serían necesarias más exploraciones y **se descarta TEP** (VPN del 95%).
  - Si es positivo, se recomienda TC arterial y venosa que, si son claramente positivas, **confirman TEP** y debemos de iniciar tratamiento.
  - Si la TC es normal o los defectos corresponden a arterias segmentarias o subsegmentarias, deberíamos recurrir a eco-Doppler, gammagrafía V/Q, etc.
3. En pacientes con probabilidad clínica elevada
  - No es necesario realizar en dímero-D.
  - Realizar angio-TC, si resulta positivo **se confirma TEP**.
  - Si es negativo realizar la fase venosa o realizar eco-Doppler y/o gammagrafía V/Q.

4. Pacientes con situaciones especiales
- **Con alergia al contraste:** podría realizarse eco-Doppler y gammagrafía V/Q o RM.
  - En pacientes **con insuficiencia renal importante:** podría realizarse eco-Doppler y gammagrafía V/Q.
  - En **pacientes embarazadas:** en primer lugar habría que hacer eco-Doppler. Como prueba de imagen pulmonar parece que hay más investigadores que se decantan por la gammagrafía que por la TC.

## Bibliografía

1. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural History pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2002;122:1440-56.
2. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA*. 1990;263:2753-9.
3. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of Clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:864-71.
4. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271:223.
5. Goldhaber JL, Hennekens CH, Evans DA, et al. Factors associated with correct ante-mortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1982;73:822-6.
6. Girard P, Musset A, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999;116:903-8.
7. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:9-16.
8. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-15.
9. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2002;162:1245-8.
10. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Endorse Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (Endorse Study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371:387-94.
11. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358:1037-52.
12. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2008;133:381-453.
13. Stein PD, Willis PW, Demets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1981;47:218-23.
14. Stein PB, Terrin CA, Hales CA, et al. Clinical laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100:598-603.
15. Monreal M, Ruiz J, Olazabal A, Arias A, Roca J. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. A systematic study. *Chest*. 1992;102:677-81.
16. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108:978-81.
17. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, et al. Value of Perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1387-93.
18. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med*. 2001;161:92-7.
19. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Bakmes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135:98-107.
20. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiere AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med*. 2004;116:291-9.
21. Writing Group for de CRISTOPHER Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining

clinical probability, D-dimer testing, and computer tomography. *JAMA*. 2006;295:172-9.

22. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. *Am J Med*. 2003;114:173-9.
23. Kostantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hurska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2002;106:1263-8.
24. Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:425-30.
25. Sohne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, et al. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006;4:552-6.
26. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of deep venous thrombosis and acute pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:589-602.
27. Kruij MJ, Slob MJ, Schijen JH, Van der Heul M, Büller HR. Use of clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2002;162:1631-5.
28. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:812-21.
29. American Thoracic Society: The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 1999;130:1043-66.
30. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Gefter WB, Gottschalk A, Mayo JR. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of ct angiography: a statement from the Fleischner society. *Radiology*. 2007;245:315-29.
31. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
32. Wheeler HB, Anderson FA. Diagnostic for deep vein thrombosis. *Haemostasis*. 1995;25:6-26.
33. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TI. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132:227-32.

34. Stein PD, Sarah E, Fowler PH, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317-27.
35. Strijen MJL, Monye W, Schiereck J, Kieft GJ, Prins MH, Huisman MV, et al. Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients. *Ann Intern Med*. 2003;138:307-14.
36. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmüller F, Costello P, Goldhaber SZ. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA*. 2005;293:2012-7.
37. Stein PD, Woodard PK, Hull RD, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance angiography for detection of acute pulmonary embolism: an in depth review. *Chest*. 2003;124:2324-8.
38. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:2743-53.
39. Montes-Santiago J, Lado M, Guijarro R, San Roman C, y los investigadores del grupo RIETE. Gammagrafía pulmonar y tomografía computarizada helicoidal en el diagnóstico de embolia pulmonar en España. Datos del sistema nacional de salud y el registro RIETE. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:562-72.
40. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165-71.
41. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology*. 2007;242:15-21.
42. Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002;360:1914-20.
43. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ*. 2003;162:183-94.
44. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;359:2804-13.

# CAPÍTULO III

## Diagnóstico de la embolia pulmonar: métodos de imagen

---

CARLES TOLOSA VILELLA Y GEMMA VIDAL CUSIDÓ  
*Servicio de Medicina Interna. Corporación Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.*

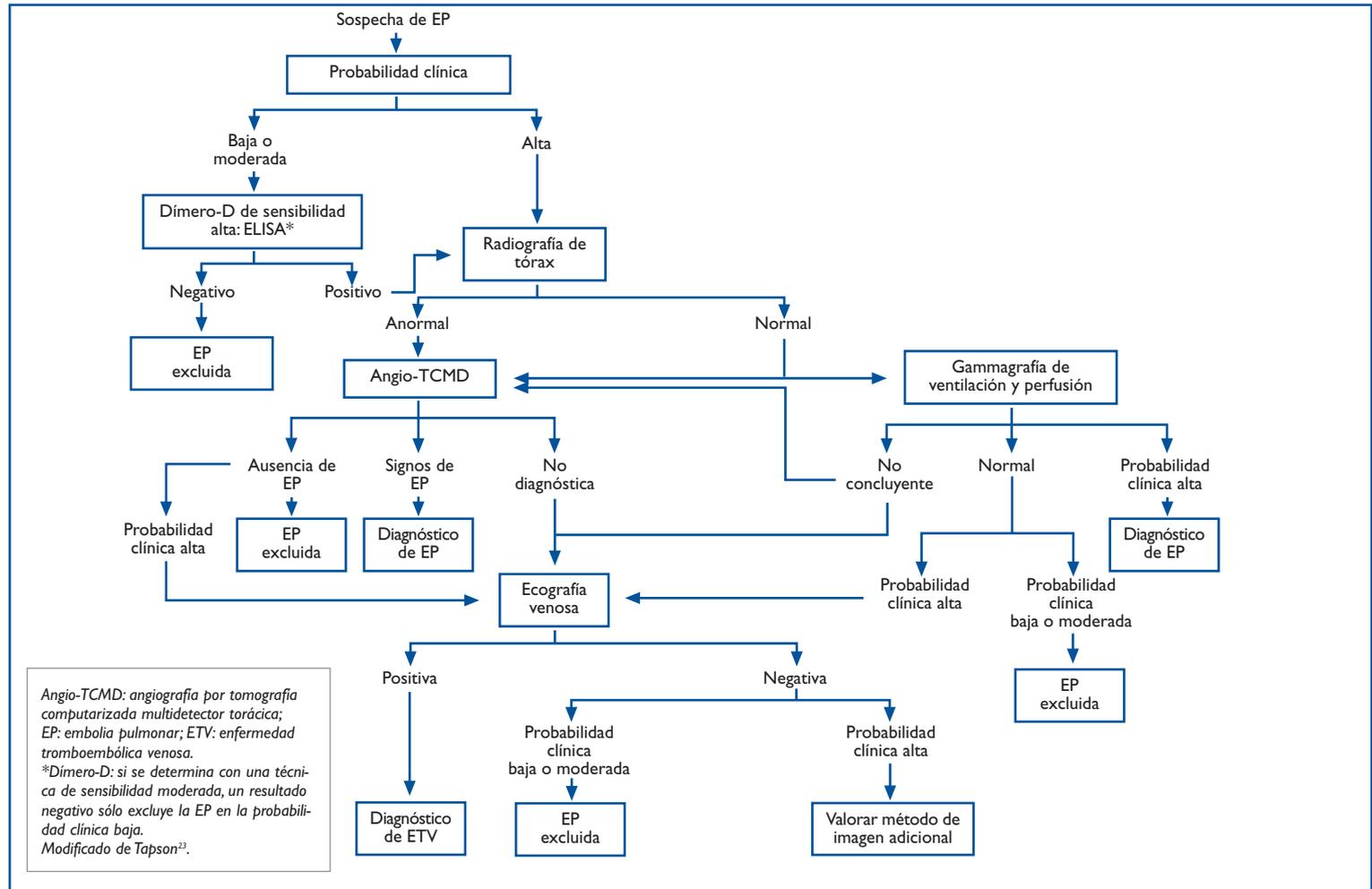
### Introducción

El diagnóstico de la tromboembolia pulmonar (TEP) es a menudo difícil debido a la poca especificidad de las manifestaciones clínicas y las pruebas complementarias iniciales. Éste es el motivo por el que, en la práctica diaria, sólo se confirma el diagnóstico de TEP en el 20-30% de pacientes en los que se sospecha clínicamente<sup>1-5</sup>. En la actualidad disponemos de múltiples pruebas complementarias que nos ayudan a confirmar o excluir este diagnóstico; sin embargo, es necesario evitar la realización de exploraciones innecesarias. En este sentido, se ha demostrado la utilidad de adecuar la estrategia diagnóstica de la sospecha de TEP según el resultado del dímero-D y el cálculo de la probabilidad clínica (**fig. 1**). Para ello disponemos de varias escalas validadas, como la de Wells et al<sup>2</sup>, que es la más empleada, o la de Ginebra<sup>3</sup>. Una vez realizado el cálculo de la probabilidad clínica, los métodos de imagen son las pruebas que más ayudan en la catalogación final de estos pacientes.

### Radiografía de tórax

Es una exploración imprescindible en pacientes con síntomas cardiopulmonares. Alrededor de un 60% de los pacientes con

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la sospecha de embolia pulmonar



TEP tiene alteraciones en la radiografía de tórax aunque, en la mayoría de casos, éstas son poco específicas. Los hallazgos más habituales son la cardiomegalia, el derrame pleural, la elevación de un hemidiafragma, la atelectasia o el infiltrado pulmonar<sup>6</sup>. Una radiografía de tórax normal o con alguna de las alteraciones descritas anteriormente, en un paciente con dolor pleurítico o disnea recientes, debe indicar la posibilidad de TEP. En general, más que confirmar o excluir la TEP, la radiografía de tórax ayuda en el diagnóstico de otros procesos muy prevalentes con síntomas similares, como la neumonía o la insuficiencia cardíaca.

### Conclusiones

- Las alteraciones en la radiografía de tórax en la TEP son inespecíficas.
- La radiografía de tórax es necesaria para el diagnóstico diferencial de la TEP.

### Ecografía venosa compresiva

La trombosis se origina en las extremidades inferiores en el 90% de pacientes con TEP y la flebografía convencional permite identificarla hasta en un 82% de las ocasiones. A pesar de que la ecografía venosa compresiva (EVC) detecta una trombosis venosa profunda (TVP) sólo en un 30-50% de los pacientes con TEP, la exploración con ultrasonidos ha ido desplazando a la flebografía en esta indicación médica, ya que ofrece una sensibilidad y una especificidad del 90 y el 95%, respectivamente, en pacientes con síntomas de TVP proximal. No obstante, la sensibilidad de la prueba se reduce de manera significativa en pacientes con TVP asintomática o distal y en pacientes con gammagrafía pulmonar no concluyente, por lo que una EVC normal no descarta en absoluto la presencia de en-

fermedad tromboembólica venosa (ETV). El único criterio diagnóstico validado de TVP es la falta de compresibilidad completa de la vena explorada y su hallazgo justifica, por sí solo, el inicio de un tratamiento anticoagulante a pesar de que otros métodos de imagen no muestren signos definitivos de TEP. En la estrategia diagnóstica de la TEP es suficiente que la EVC explore el territorio venoso proximal de las extremidades inferiores, dado que el estudio completo del sistema venoso alarga el tiempo de exploración y aumenta el número de falsos positivos<sup>7,9</sup>.

La EVC es útil como prueba inicial de elección en la estrategia diagnóstica de pacientes embarazadas, ya que puede detectar una TVP en el 29% de pacientes con TEP y evita, al menos en estos casos, la irradiación relacionada con otros métodos de imagen<sup>10</sup>.

### Conclusiones

- Una EVC negativa para TVP no excluye el diagnóstico de ETV.
- Una EVC positiva para TVP es suficiente para iniciar un tratamiento anticoagulante.
- La EVC es la prueba inicial de elección en pacientes embarazadas con sospecha de TEP.

### Gammagrafía de ventilación-perfusión

La gammagrafía de ventilación y perfusión (gammagrafía V/Q) pulmonar ha constituido el método de imagen no invasivo más utilizado en el diagnóstico de la TEP hasta hace pocos años. Aunque los defectos de perfusión pulmonar detectados en la gammagrafía V/Q ponen de manifiesto una oclusión vascular, este hallazgo es poco específico. La probabilidad de que los defectos de perfusión

se deban a una TEP aumenta en relación directa con el grado de sospecha clínica y con el número, el tamaño y el aspecto triangular de los defectos, particularmente si no concuerdan con una alteración de la ventilación en la misma zona. En 1990, el estudio PIOPED puso claramente de manifiesto que una gammagrafía V/Q normal excluye de manera virtual el diagnóstico de TEP y la coincidencia de una gammagrafía V/Q de alta probabilidad y una sospecha clínica alta lo confirma. Sin embargo, la incidencia de gammagrafía V/Q no concluyente en este estudio era del 73%, hecho que obligaba a realizar otros métodos de imagen para llegar a un diagnóstico de certeza<sup>1</sup>. De manera, el estudio PIOPED II, realizado con un mayor número de pacientes ambulatorios con sospecha de TEP, ha puesto de manifiesto que la proporción de pacientes con gammagrafía V/Q concluyente es significativamente mayor, del 73,5%, y la especificidad de las 2 categorías diagnósticas (gammagrafía V/Q de alta probabilidad para la confirmación de la TEP y gammagrafía V/Q de muy baja probabilidad o normal para la exclusión de la EP) es del 97,7%<sup>11</sup>. Por lo tanto, la gammagrafía V/Q debe considerarse una herramienta diagnóstica útil y fiable, en particular, en pacientes con sospecha de TEP y radiografía de tórax normal, pero también en los pacientes con alergia al contraste yodado o insuficiencia renal y en mujeres gestantes con sospecha de TEP, una vez se ha obtenido un resultado negativo en la EVC de extremidades inferiores.

### **Conclusiones**

- Una gammagrafía V/Q pulmonar normal o de muy baja probabilidad en un paciente con probabilidad clínica baja de EP excluye este diagnóstico.
- Una gammagrafía V/Q pulmonar de alta probabilidad de EP en un paciente con probabilidad clínica alta confirma el diagnóstico.

- El resto de combinaciones de resultados gammagráficos y probabilidades clínicas no es concluyente y se requieren otras exploraciones de imagen.

### **Angiografía por tomografía computarizada helicoidal**

La angiografía por tomografía computarizada helicoidal (angio-TC) se introdujo como prueba diagnóstica en pacientes con sospecha de TEP a principios de la década 1990 y ha supuesto un cambio sustancial en la estrategia diagnóstica de estos pacientes. En la actualidad, es una técnica asequible en muchos centros hospitalarios y permite la visualización directa del trombo intravascular de forma rápida, no invasiva, con una baja tasa de efectos adversos y contraindicaciones. Los estudios realizados con aparatos de un solo detector obtenían una sensibilidad y una especificidad del 88 y el 90% en la detección de émbolos localizados en las arterias pulmonares segmentarias o más proximales, respectivamente, y la concordancia interobservador era equiparable a la de la arteriografía pulmonar. Sin embargo, la sensibilidad se reducía hasta el 21% para trombos ubicados en ramas subsegmentarias<sup>12,13</sup>. Debido a su alto valor predictivo positivo, la identificación de un trombo por angio-TC es una prueba suficiente para indicar un tratamiento anticoagulante. Contrariamente, una exploración con angio-TC monodetector negativa no excluye el diagnóstico y debe acompañarse de una exploración del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores<sup>14</sup>. Debe señalarse, sin embargo, que la negatividad de ambas pruebas en pacientes con una sospecha clínica baja excluye la TEP con fiabilidad, dado que se asocia a un riesgo de ETV a los 3 meses de sólo un 1%<sup>5</sup>.

Las innovaciones técnicas aplicadas en la angio-TC, que incluyen la incorporación de hasta 64 detectores por aparato y una ma-

por velocidad de rotación, han permitido disminuir el porcentaje de exploraciones técnicamente inadecuadas a menos del 5%, así como mejorar de manera significativa la sensibilidad de la técnica en la evaluación de zonas más distales del árbol vascular pulmonar, donde llega a ser, incluso, superior a la arteriografía pulmonar<sup>15</sup>. Uno de los estudios de referencia más reciente, el estudio PIOPED II, obtuvo una sensibilidad y especificidad globales de la angio-TC torácica multidetector (angio-TCMD) del 83 y el 96%, respectivamente<sup>4</sup>. Sin embargo, los autores hacen hincapié en la importancia de evaluar la probabilidad clínica de TEP en todos los pacientes para obtener un valor predictivo real de la prueba. Así, en pacientes con probabilidad clínica alta e intermedia, según la escala de Wells, el valor predictivo positivo era del 96 y el 92%, respectivamente; sin embargo, sólo alcanzaba el 58% si la sospecha clínica era baja. De la misma manera, un resultado negativo de angio-TCMD tenía un valor predictivo negativo del 96 y el 89% en caso de sospecha clínica baja o intermedia, respectivamente, mientras que sólo alcanzaba el 60% si la sospecha clínica era alta. En otros estudios recientes se obtienen resultados en el mismo sentido y se concluye que este método de imagen es fiable, dado que solo un 1,1% de los pacientes con probabilidad alta –según la escala dicotómica de Wells– o con probabilidad clínica “no alta”, pero con dímero-D positivo presentó una ETV durante el seguimiento a 3 meses<sup>16</sup>. Tomados en conjunto todos los estudios puede concluirse que la negatividad de una angio-TCMD en pacientes con sospecha clínica “no alta”, según la escala de probabilidad de Wells, es suficiente para excluir razonablemente el diagnóstico de EP. Sin embargo, es aconsejable solicitar otros métodos de imagen, como la EVC y/o la gammagrafía V/Q, en los pacientes con sospecha clínica alta<sup>4</sup>.

Hay menos pruebas científicas de cómo proceder ante el hallazgo de una imagen indicativa de TEP aislada en una rama

subsegmentaria, que ocurre en alrededor de un 6% de pacientes. El valor predictivo positivo de este hallazgo en pacientes con sospecha clínica baja es escaso, del 25%, por lo que es aconsejable complementar el estudio con otro método de imagen<sup>1,17</sup>. La angio-TC aporta otras ventajas adicionales, como mantener el rendimiento diagnóstico a pesar de que haya una neumopatía subyacente, identificar un diagnóstico alternativo o adicional a la TEP en un 11-67% de casos, diferenciar entre trombo reciente y antiguo, y la posibilidad de identificar signos de mal pronóstico, como son los signos de sobrecarga del ventrículo derecho. En caso necesario, también permite realizar una venografía indirecta de las extremidades inferiores inmediatamente después del estudio torácico sin necesidad de administrar contraste adicional, con una sensibilidad y una especificidad similares a las del estudio con ultrasonidos convencional. Este estudio vascular combinado con angio-TC simplifica la estrategia diagnóstica de los pacientes con sospecha de TEP, pero comporta un incremento importante de la irradiación gonadal, por lo es aconsejable reservarlo para casos muy concretos<sup>13-15</sup>.

Las mujeres embarazadas con sospecha de TEP y un estudio inicial ecográfico de extremidades inferiores negativo requieren de otro método de imagen que permita el diagnóstico de certeza. Debido a la escasa disponibilidad de la angiorresonancia magnética en muchos centros, la angio-TC torácica parece la prueba de elección en estas pacientes, debido a que la irradiación fetal es menor que con la gammagrafía V/Q, y ésta es tanto más baja cuanto menor es el tiempo de gestación. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la angio-TC torácica se relaciona con un riesgo mayor de cáncer mamario para la madre respecto al estudio con isótopos radiactivos<sup>10</sup>.

## Conclusiones

- La detección de un trombo en el árbol vascular pulmonar por angio-TC, hasta ramas segmentarias, es una prueba científica suficiente para indicar un tratamiento anticoagulante.
- Una angio-TCMD negativa en un paciente con una probabilidad clínica no alta de TEP excluye el diagnóstico de TEP.

## Arteriografía pulmonar

Hasta hace pocos años, la arteriografía pulmonar se ha considerado la prueba diagnóstica de referencia en el diagnóstico de la TEP. Sin embargo, es una técnica invasiva, no exenta de riesgos, costosa y fuera del alcance de muchos centros hospitalarios. Además, también se ha cuestionado su valor como exploración de referencia, a partir de la limitada capacidad de identificar émbolos en ramas arteriales subsegmentarias<sup>18</sup>. Todo ello ha motivado una preferencia por el uso de diversas combinaciones de pruebas diagnósticas no invasivas, pero fiables, en la evaluación de pacientes con sospecha clínica de TEP, reservando la arteriografía pulmonar para los raros casos en que los métodos de imagen no invasivos no hayan logrado obtener un diagnóstico concluyente<sup>14,15</sup>.

## Conclusiones

- La arteriografía pulmonar debe reservarse para los raros casos en los que la combinación de otros métodos de imagen no invasivos no hayan logrado obtener un diagnóstico concluyente.

## Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es una prueba asequible, inocua, rápida y barata que puede ser de ayuda en el diagnóstico de la TEP, particularmente en los pacientes con inestabilidad hemodinámica, pero también aporta datos pronósticos. El incremento súbito de la presión arterial pulmonar secundaria a una TEP aguda provoca unos cambios hemodinámicos cuya intensidad depende del tamaño del émbolo, la reserva cardiopulmonar y la respuesta neurohormonal. La ETT puede poner de manifiesto signos indirectos de TEP, como la dilatación y la hipocinesia del ventrículo derecho, el movimiento paradójico del tabique interventricular, la insuficiencia tricuspídea y la ausencia de colapso de la vena cava inferior durante la inspiración en un 60-70% de los casos. Su hallazgo es un factor independiente de mal pronóstico, aun en los pacientes estables hemodinámicamente, y puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas que, en algunos casos, incluye la trombólisis o la embolectomía. Algunos patrones en la ETT, como el signo 60/60, que refleja una menor fracción de eyección del ventrículo derecho, o el signo de McConnell, que revela una menor contractilidad de la pared libre de este ventrículo respecto del ápex, tienen un valor predictivo positivo de TEP del 71-100%, incluso en pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias previas. Aunque la negatividad de la ETT no excluye el diagnóstico de TEP en pacientes normotensos, la ausencia de signos de disfunción o sobrecarga del ventrículo derecho prácticamente lo excluye en los pacientes con hipotensión o shock. Otra ventaja de la ETT es la capacidad de orientar hacia otro diagnóstico alternativo causante del compromiso hemodinámico, como el infarto agudo de miocardio, el taponamiento cardíaco, la disección aórtica o la disfunción valvular aguda<sup>19,21</sup>.

La ecocardiografía transesofágica tiene un rendimiento diagnóstico similar a la ETT, pero es más laboriosa de realizar, lo que limi-

ta su uso. En algunos pacientes con TEP masiva e inestabilidad hemodinámica permite visualizar directamente el trombo si éste se localiza en las arterias pulmonares principales<sup>19</sup>.

### Conclusiones

- Una ETT sin signos de disfunción del ventrículo derecho no excluye la TEP en pacientes hemodinámicamente estables, pero tiene un alto valor predictivo negativo en pacientes con hipotensión o shock.
- Los signos de disfunción del ventrículo derecho son un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con embolia pulmonar.

### Angiorresonancia magnética

La angiorresonancia magnética (ARM) también permite la visualización directa de trombos intravasculares, de forma similar a la angio-TC, aunque sin la necesidad de contraste yodado ni radiación ionizante. En la actualidad, la ARM ofrece una sensibilidad y una especificidad hasta ramas segmentarias del 71-100 y el 95-100%, respectivamente. Sin embargo, la sensibilidad se reduce hasta el 40% para EP ubicadas en ramas subsegmentarias. Por lo tanto, una ARM torácica negativa no descarta con firmeza la TEP y obliga a realizar pruebas adicionales. Como ocurre con la angio-TC, este método de imagen también permite simultanear el estudio vascular torácico con el de las extremidades inferiores, con una sensibilidad y una especificidad del 95 y el 93%, respectivamente. No obstante, la escasa disponibilidad de la ARM en la mayoría de hospitales y el coste económico hacen que, en la actualidad, su uso se limite a casos puntuales<sup>22</sup>.

### Bibliografía

1. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263:2753-9.
2. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRed D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.
3. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. A prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144:165-71.
4. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354:2317-27.
5. Perrin A, Roy PM, Anjesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med*. 2004;116:291-9.
6. Nauffal D, Doménech R, León M, et al, y los investigadores del Registro RIETE. Papel de las alteraciones radiográficas y del electrocardiograma en la predicción de mortalidad y recidivas en pacientes con embolia de pulmón. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:420-2.
7. Kearon C, Ginsberg JS, Hirs J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am Intern Med*. 1998;129:1044-9.
8. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost*. 2006;95:963-6.
9. Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2004;91:187-95.
10. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008;359:2025-33.
11. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*. 2008;246:941-6.

12. Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2001;135:88-97.
13. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, et al. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2000;160:293-8.
14. Perrier A, Nendaz MR, Sarasin FP, et al. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:39-44.
15. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003;227:455-60.
16. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006;295:172-9.
17. Stein P, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPEP II investigators. *Radiology.* 2007;242:15-21.
18. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary branch. *Radiology.* 1999;210:689-91.
19. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2002;136:691-700.
20. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med.* 2005;165:1777-81.
21. Kurzina M, Torbicki A, Pruszczyk P, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002;90:507-11.
22. Fink C, Ley S, Schoenberg SO, et al. Magnetic resonance imaging of acute pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2007;17:2546-53.
23. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008;358:1037-52.

## CAPÍTULO IV

### Utilidad del dímero-D en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa

MARÍA JOSÉ SOTO CÁRDENAS

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.*

#### Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) requiere pruebas objetivas para establecer su diagnóstico: ecografía Foppler en la trombosis venosa profunda (TVP) y tomografía computarizada (TC) helicoidal en la tromboembolia pulmonar (TEP)<sup>1,2</sup>. Dado que la ETV es una entidad prevalente, su sospecha clínica se establece de forma habitual en la práctica clínica diaria. Por tanto, disponer de una herramienta que permita descartar la enfermedad sin necesidad de pruebas de imagen es de capital interés en el diagnóstico de la ETV. Con este propósito, en los últimos años, la determinación plasmática del dímero-D (DD) se ha incorporado al algoritmo diagnóstico de ETV y en la actualidad es ampliamente utilizada en la práctica clínica habitual.

El DD es un péptido producido por la acción de la plasmina sobre la fibrina durante el fenómeno de fibrinólisis. La ausencia de valores elevados de DD en plasma teóricamente indica que la trombosis no se ha producido. De este concepto deriva la aplicación del DD como método de cribado en la ETV.

Como prueba de cribado, el DD presenta una elevada sensibilidad, pero acompañada de una baja especificidad. Su utilidad radica, por tanto, en su alto valor predictivo negativo (VPN), es decir, en su capacidad para excluir la enfermedad, pero no como instrumento para apoyar el diagnóstico de ETV. De hecho, las concentraciones de DD pueden incrementarse en una serie de situaciones clínicas, algunas de ellas de presentación similar a la ETV<sup>3</sup>, indicadas en la **tabla 1**.

*Tabla 1. Situaciones en las que la concentración plasmática de dímeros-D puede estar elevada*

Embolia pulmonar	Cirrosis hepática
Trombosis venosa profunda	Insuficiencia renal
Sepsis	Gestación
Neoplasia	Ictus cerebral isquémico
Cirugía reciente	Isquemia arterial periférica
Politraumatismo	Diseción de aorta
Insuficiencia cardíaca	Edad avanzada
Síndrome coronario agudo	Crisis depreanóticas

En este capítulo desarrollaremos los aspectos más relevantes en la determinación del DD en el contexto de la ETV: el tipo de técnica para su determinación, la aplicación clínica en el diagnóstico de ETV, su utilidad en diferentes condiciones clínicas y, finalmente, su papel como predictor pronóstico.

## Métodos de determinación de dímero-D en el plasma

Una amplia variedad de técnicas, tanto cualitativas como cuantitativas, están comercializadas para determinar los valores plasmáticos de DD y ello ha conducido a dificultades a la hora de

comparar los datos clínicos, ya que cada método empleado tiene características propias en función a la técnica utilizada.

Los métodos para la determinación del DD se pueden agrupar en 5 grupos: ELISA, aglutinación de látex, aglutinación de hemáties, inmunofiltración e inmunoturbidimétricas (llamadas látex de segunda generación)<sup>3,4</sup>.

Entre las técnicas clásicas, inicialmente empleadas en la determinación de DD, se encuentran la ELISA estándar y técnicas de aglutinación de látex. La primera es considerada como la técnica de referencia, pero su aplicación clínica se encuentra limitada por la imposibilidad para realizarla de forma rápida. Las técnicas de látex, a pesar de que el resultado se obtiene en minutos, son criticadas por su sensibilidad insuficiente para su aplicación como método de cribado.

En los últimos años han surgido nuevas técnicas que intentan superar las limitaciones de las clásicas. Entre éstas, el método de aglutinación de hemáties (SimpliRED) y el ELISA rápido (VIDAS) han sido las más ampliamente valoradas en diversos estudios clínicos. Con posterioridad, también se han comercializado técnicas de inmunofiltración (Instant IA, Nycocard D-dimer) y técnicas turbidimétricas (STA Liatest D-Di, IL test D-Dimer, MDA D-dimer, etc.), denominadas técnicas látex de segunda generación<sup>4,5</sup>. Las propiedades de cada tipo de técnica se describen en la **tabla 2**.

Cada técnica de determinación de DD tiene su propio punto de corte para excluir la ETV; por tanto, no es posible la extrapolación de los estudios publicados. Además, se debe subrayar el hecho de que no todas las técnicas han sido validadas por estudios prospectivos. Los clínicos deben conocer las características de test aplicado, es decir, su sensibilidad y el punto de corte para la exclusión de la enfermedad.

Tabla 2. Principales tipos de técnicas de determinación de dímero-D plasmático

Técnica	Sensibilidad	Especificidad	Características
<b>ELISA</b>			
- Clásico Asserachom Ddi	Alta	Baja	Considerada prueba de referencia. Utilidad clínica limitada por ser laboriosa y determinación muestras múltiples
- Rápido (ELFA) Vidas	Alta	Baja	Similar sensibilidad a los ELISA clásico. Determinación rápida y en muestras individuales
Inmunofiltración Nycocard	Alta-intermedia	Baja-intermedia	Sensibilidad reducida comparado con técnica de referencia. Rápida, cuantitativa y independiente del observador
Aglutinación de partículas de látex Dimertest Látex Ddi látex	Intermedia	Intermedia	Sensibilidad insuficiente para su aplicación clínica y dependiente del observador. Técnica rápida
Aglutinación de hematófagos SimpliRED	Alta-intermedia	Intermedia	Técnica rápida. Sensibilidad alta en pacientes con baja probabilidad clínica. Dependiente del observador
Inmunoturbidimétrica (técnicas látex de segunda generación) TinaQuant Liatest Automated Dimertest MDA D-dimer Turbiquant Miniquant	Alta	Intermedia	Técnica rápida, cuantitativa e independiente del observador. Sensibilidad similar al ELISA convencional

### Aplicación clínica en el diagnóstico de la ETV

Actualmente, se acepta ampliamente la utilidad del DD dentro del algoritmo diagnóstico de la ETV, basado en la estratificación

clínica y en pruebas de imagen no cuantitativas. Su aplicación pretende simplificar la estrategia diagnóstica y reducir la necesidad de pruebas complementarias. En pacientes atendidos en urgencias, la determinación del DD permite excluir la enfermedad en apro-

ximadamente el 30% de los casos, sin requerir ulteriores pruebas de imagen<sup>1</sup>.

Otro aspecto relevante es la utilidad de la determinación del DD en algunos subgrupos de pacientes o contextos clínicos, como comentaremos más adelante. Los clínicos deben conocer que los valores de DD están incrementados en muchas situaciones como infecciones, inflamación, cáncer, traumatismos, cirugía, enfermedad cardiovascular, embarazo, además de la ETV<sup>3</sup>. Asimismo, la aplicación del DD en ETV ha sido ampliamente evaluada en pacientes procedentes de los servicios de urgencias, pero su utilidad ha sido motivo de controversias en pacientes hospitalizados, debido a que en estos casos confluye una serie de condiciones clínicas en las que cabe esperar una elevación de DD<sup>6,7</sup>.

Por todo ello, y debido a su baja especificidad, los DD deben ser una parte de la estrategia diagnóstica, que ha sido validada por estudios prospectivos en los que se excluye la enfermedad de forma segura sin pruebas diagnósticas. Como hemos comentado con anterioridad, cada método empleado tiene sus propias características inherentes a la técnica y no todos los métodos han sido validados en estudios prospectivos. En una reciente revisión sistemática, Di Nisio et al<sup>4</sup> evaluaron diferentes técnicas empleadas en el diagnóstico de ETV a partir de 113 estudios publicados. En la **tabla 3** se resumen los datos más destacables de sus resultados. En general, comparado con otras técnicas, ELISA clásico, ELISA rápido (VIDAS) y las técnicas inmunoturbidimétricas tienen una mayor sensibilidad. Las técnicas de aglutinación de hematíes muestra menor sensibilidad (el 85 frente al 95% de los comentados) y su utilidad parece mayor en pacientes con baja prevalencia de enfermedad. Stein et al<sup>5</sup> publicaron resultados similares en una detallada revisión sistemática.

Tabla 3. Sensibilidad estimada en los diferentes métodos de determinación de dímero-D (DD) en TVP y TEP

Técnicas de determinación de DD	Sensibilidad (IC del 95%) en TVP	Sensibilidad (IC del 95%) en TEP
ELISA clásico	94 (86-97)	95 (84-99)
ELISA rápido (ELFA)	96 (89-98)	97 (88-99)
Inmunofiltración	89 (76-95)	91 (73-98)
Látex clásico		
Cualitativo	69 (27-93)	75 (25-96)
Semicuantitativo	85 (68-93)	88 (66-97)
Inmunoturbidimétricas	93 (89-95)	95 (88-98)
Agglutinación de hematíes	83 (67-93)	87 (64-96)

TC: intervalo de confianza; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Sin embargo, a pesar de que la determinación mediante ELISA ha demostrado su utilidad para excluir la ETV, con independencia de su probabilidad clínica, el hecho del que el VPN desciende en pacientes con alta probabilidad clínica y de que la incidencia de la enfermedad sea elevada explican por qué en las diferentes guías clínicas se indica que su aplicación se restrinja a pacientes con probabilidad clínica baja-moderada. Algunos autores consideran que la aplicación de otras técnicas menos sensibles podrían utilizarse en pacientes con baja probabilidad clínica, siempre que la incidencia en dicha categoría no exceda el 5%<sup>1</sup>.

### Utilidad en determinados subgrupos y/o condiciones clínicas

Son diversas las circunstancias que influyen en la sensibilidad del test y que se describen en la **tabla 4**. Como hemos comentado previamente, los estudios que han evaluado la aplicación del DD

Tabla 4. Factores que influyen en la sensibilidad de la técnica

Factores relacionados con la técnica
Características intrínsecas de la técnica
Anticuerpos monoclonales empleado
Punto de corte para exclusión de trombosis
Características clínicas
Edad
Duración de la clínica
Localización y extensión de la enfermedad
Tratamiento anticoagulante
Población aplicada
Prevalencia de la enfermedad
Condiciones clínicas asociadas (hospitalización, cáncer, ETV previa, embarazo, etc.)

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

se han realizado a partir de pacientes seleccionados en los servicios de urgencias. Sin embargo, la aplicación del DD en algunas condiciones clínicas (pacientes hospitalizados, oncológicos, quirúrgicos, embarazo o ancianos) ha sido motivo de controversias, ya que en estos casos cabe esperar encontrar unos valores elevados de DD sin que esté presente un episodio de ETV. En estas circunstancias, aunque la sensibilidad del DD y el VPN se mantiene elevada, el número de pacientes en los que se puede excluir la enfermedad en base al DD es menor, y es necesaria la realización de un mayor número de test para excluir un episodio<sup>3</sup> (tabla 5). Por otro lado, también hay factores que disminuyen la sensibilidad del test. En este apartado detallamos las circunstancias más relevantes que influyen en la variabilidad de la prueba.

### Cáncer

En trabajos realizados a partir de sujetos con TVP, en pacientes que tenían cáncer se ha observado una sensibilidad similar a la de

Tabla 5. Número de determinaciones de dímero D (DD) a realizar para excluir un episodio de tromboembolia pulmonar en diferentes condiciones clínicas

Condición clínica	N. necesario de test (NNT)
Pacientes no hospitalizados con sospecha de TEP	3,3
Alta probabilidad clínica	9,1
No alta probabilidad clínica	2,2
Presencia de cáncer	9,1
No presencia de cáncer	3,1
ETV previa	6,3
No ETV previa	3,1
Embarazo antes de la 30 semana	2,6
Embarazo entre la semana 30 y la 42	4
Pacientes no hospitalizados mayores de 80 años	20
Hospitalizados (no quirúrgicos)	30
Hospitalizados (quirúrgicos)	Ningún paciente con DD –

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.  
Tomada de Righini et al<sup>1</sup>.

los pacientes sin cáncer; sin embargo, se ha observado un menor VPN atribuido a una mayor prevalencia de TVP en pacientes oncológicos, aunque estos estudios han sido realizados con tests de baja sensibilidad que no se recomiendan en subgrupos de alta prevalencia de enfermedad<sup>8</sup>. En estudios basados en pacientes con TEP donde la determinación de DD se realizó mediante ELISA se observó una sensibilidad y un VPN similares a los de los pacientes sin cáncer; sin embargo, en pacientes con cáncer y sospecha de ETV, sólo en uno de cada 10 pacientes se observa DD negativo<sup>9</sup>.

### Episodios previos de enfermedad tromboembólica venosa

En un estudio reciente se valora la utilidad y la seguridad del empleo del DD en pacientes con episodios de previos y sospecha de ETV. La proporción de pacientes con DD negativo fue menor en el grupo de pacientes con episodios previos de ETV en relación con los pacientes que presentaron su primer episodio (el 15,9 frente al 32,7%)<sup>10</sup>. Estos datos indican que en pacientes con sospecha de ETV y episodios previos, un resultado negativo permite excluir el diagnóstico, aunque la proporción de pacientes en los que se podrá excluir sobre la base de un DD negativo será menor que en los pacientes sin antecedentes de ETV.

### Embarazo

Es un hecho conocido que la concentración de DD se incrementa en el embarazo y esto podría limitar la utilidad del DD en esta situación, debido a la menor probabilidad de hallar una prueba negativa y, por tanto, el número de exploraciones adicionales necesarias será, a priori, mayor. Se han descrito valores de DD negativos tan sólo en el 39 y el 25% de mujeres gestantes antes de la semana 30 y 42, respectivamente<sup>11,12</sup>. A pesar de ello y de que no hay estudios que evalúen la utilidad del DD para excluir la ETV en el embarazo, probablemente, un resultado negativo puede asimismo ser útil para excluir la enfermedad en este supuesto.

### Ancianos

Se ha observado un aumento fisiológico del DD en la edad avanzada y se ha indicado que, por encima de los 80 años, hay una baja relación coste/efectividad que no recomienda hacer de forma indiscriminada la determinación del DD, debido a la baja proporción de pacientes que van a tener un DD negativo o, dicho

de otro modo, será excepcional el número de pacientes en los que vamos a poder excluir la enfermedad a partir de un DD negativo, aunque puede ser útil en los casos donde las pruebas de imagen no están disponibles o están contraindicadas<sup>3</sup>.

### Localización y extensión de la enfermedad

Se ha observado una sensibilidad menor de la determinación de DD en TVP distal y en la embolia pulmonar subsegmentaria<sup>13,14</sup>. A pesar de ello, y dado que la relevancia clínica de la ETV en estas localizaciones es menor, la seguridad del empleo del DD para excluir la ETV ha sido observada en estudios realizados con ELISA, donde un DD negativo en pacientes con sospecha de TVP ha demostrado ser seguro tras 3 meses de seguimiento sin tratamiento<sup>2</sup>. Esto podría indicar que una TVP distal con un DD negativo y sin tratamiento no tendrá consecuencias desfavorables durante su seguimiento.

### Duración de los síntomas y tratamiento anticoagulante

Tanto en pacientes con una duración del cuadro clínico prolongado (varios días) como en pacientes en los que se ha iniciado tratamiento anticoagulante (tras las primeras 24 h) se ha observado una menor sensibilidad del test, por tanto, una determinación de DD negativo se debe valorar con precaución en estos supuestos, ante un mayor riesgo de falsos negativos en estos casos<sup>3</sup>.

### Dímero-D como predictor pronóstico en la ETV

En los últimos años se ha señalado que la determinación plasmática del DD podría ser útil como predictor pronóstico, tanto en el episodio agudo como durante el seguimiento. Como hemos

comentado previamente, los valores de DD se relacionan con la extensión de la enfermedad y, por tanto, también con la gravedad de ésta. En este sentido, se ha observado una relación entre la mortalidad y las concentraciones elevadas de DD en pacientes con ETV. En un estudio del grupo RIETE se observó un incremento de mortalidad en pacientes con valores de DD superiores a 5.000 ng/ml, determinado mediante técnicas inmunoturbidimétricas (IL-test)<sup>15</sup>. Otros autores han publicado hallazgos similares y se ha indicado que el DD podría tener utilidad como biomarcador, junto a otros predictores pronósticos, para identificar a los pacientes con bajo riesgo y que pudieran tratarse de forma ambulatoria<sup>3</sup>. No obstante, se requieren estudios prospectivos que definan el punto de corte para aplicar la determinación de DD como predictor pronóstico en el episodio agudo.

Por otro lado, también se ha indicado que el DD podría aplicarse como predictor de recidiva. En una reciente revisión sistemática, Verhovsek et al<sup>16</sup> analizan este aspecto en 7 estudios que evalúan el papel del DD como predictor de recidiva en pacientes con ETV idiopática. Dicho estudio engloba a un total de 1.880 pacientes en los que se determina el DD tras la suspensión de anticoagulación. Tras 2 años de seguimiento se observa un riesgo anual de recurrencia de 3,5 en los pacientes con DD negativo frente a un riesgo anual de 8,9 en aquellos con DD positivo. Sin embargo, los estudios incluidos en dicho análisis presentan diferencias relevantes (duración de la anticoagulación, el momento de realización de DD, técnica empleada) que limitan la consistencia de los resultados. Los autores consideran que el DD puede ayudar a tomar decisiones aunque, con los datos disponibles en la actualidad, la actitud terapéutica no debe basarse únicamente en la determinación del DD. Se necesitan estudios prospectivos que definan el papel del DD en el seguimiento de la ETV y su aplicación como predictor de recidiva.

## Conclusiones y recomendaciones

El alto VPN ha conducido a la incorporación de las concentraciones plasmáticas de DD en el algoritmo diagnóstico de la ETV, unido a la estratificación clínica y a la práctica de pruebas diagnósticas no invasivas. Su mayor rentabilidad diagnóstica parece estar en los servicios de urgencias. Hay discrepancias sobre la utilidad del DD como método de cribado en poblaciones con alta prevalencia de ETV y con comorbilidad asociada (hospitalizados, cáncer, embarazo, poscirugía, etc.) donde la presencia de DD negativo es poco probable.

Aunque hay datos que indican que la determinación del DD pudiera tener un papel como predictor pronóstico, se necesitan estudios prospectivos que definan este punto para poder aplicarlo con aceptable margen de seguridad.

Ante todo lo expuesto, podemos concluir que:

1. La determinación plasmática del DD como método de cribado de la ETV tiene su mayor aplicación en la valoración inicial de los pacientes valorados en los servicios de urgencias y con baja-moderada probabilidad clínica. En ellos, unos DD negativos determinados preferiblemente mediante técnicas de alta sensibilidad permitirían excluir la enfermedad sin necesidad de otras pruebas complementarias.
2. En enfermos con probabilidad clínica alta, una determinación de DD normal no permite excluir el diagnóstico con seguridad, aun con el empleo de técnicas con sensibilidad elevada, de ahí que no debemos dejar de practicar otras exploraciones diagnósticas que confirmen o excluyan la enfermedad en este grupo de pacientes.

3. Respecto a las distintas técnicas disponibles, se recomiendan aquellas con una sensibilidad y un VPN elevados para la aplicación en el diagnóstico de la ETV. Por tanto, es aconsejable conocer el tipo y las características de la técnica disponible en cada centro en cuestión para poder incorporarlas a la estrategia diagnóstica y reducir así la realización de exploraciones innecesarias, manteniendo un elevado margen de seguridad.

## Bibliografía

1. Torbicki APA, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
2. Keeling DM MI, Moody A, Watson HG; The Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol*. 2004;124:15-25.
3. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1059-71.
4. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007;5:296-304.
5. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:589-602.
6. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J*. 1999;13:1365-70.
7. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med*. 2003;114:276-82.
8. Lee A JJ, Levine MN, Weitz JI, Kearon C, Wells PS, Ginsberg JS. Venous thrombosis: clinical utility of rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present suspected acute deep. *Ann Intern Med*. 1999;131:417-23.
9. Righini M LGG, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2006;95:715-9.
10. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2006;166:176-80.
11. Chablotz PRG, Boehlen F, Hohlfied P, De Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol*. 2001;115:150-2.
12. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost*. 2005;3:268-71.
13. Jennersjö CM FI, Karlander SG, Lindahl TL. Normal D-dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:517-23.
14. De Monyé WSB, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Büller HR, Van den Berg-Huysmans AA, Huisman MV; ANTELOPE-Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:345-8.
15. Grau E, Tenias JM, Soto MJ, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med*. 2007;35:1937-41.
16. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2008;149:481-90.

# CAPÍTULO V

## La profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con enfermedad médica

---

ÁNGELES BLANCO MOLINA Y JOSÉ LUIS OGEA GARCÍA  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.*

### Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en los enfermos médicos. La mayoría (80%) de los casos de tromboembolia venosa acontecen en pacientes médicos<sup>1</sup>. La tromboembolia pulmonar (TEP) es la causa del 10% de las muertes ocurridas en los hospitales, y de éstas, el 75% aparece en enfermos en los que no se realiza cirugía<sup>2</sup>. Tras el estudio MEDENOX<sup>3</sup> se sabe que un 15% de los pacientes inmovilizados con enfermedades médicas agudas (enfermedad cardiopulmonar grave, infección o proceso reumático) que no reciben profilaxis desarrolla un episodio tromboembólico venoso. En la última década, en un número importante de ensayos clínicos, que incluyen un total de casi 20.000 enfermos, se han demostrado la eficacia y la seguridad de la tromboprofilaxis para prevenir la ETV. Un metaanálisis de los trabajos más relevantes pone de manifiesto que la profilaxis farmacológica reduce un 57% el riesgo de TEP sintomática, un 62% el TEP fatal y un 53% el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) sintomática<sup>4</sup>.

## ¿Qué enfermos deben recibir profilaxis de ETV?

A pesar de las pruebas científicas de que se dispone, la aplicación de profilaxis en los enfermos médicos es subóptima<sup>5</sup>, y muy inferior a la aplicada en los pacientes quirúrgicos. Los pacientes médicos constituyen un grupo muy heterogéneo en términos de la enfermedad que experimentan, de la movilidad y de los factores de riesgo asociados, no disponiéndose de una estratificación en grupos de riesgo tan clara como la presente para los enfermos quirúrgicos, basada sobre todo en el tipo de cirugía y la enfermedad que la indica. Ésta puede ser una de las razones que explicarían el escaso uso de la profilaxis en este grupo de población.

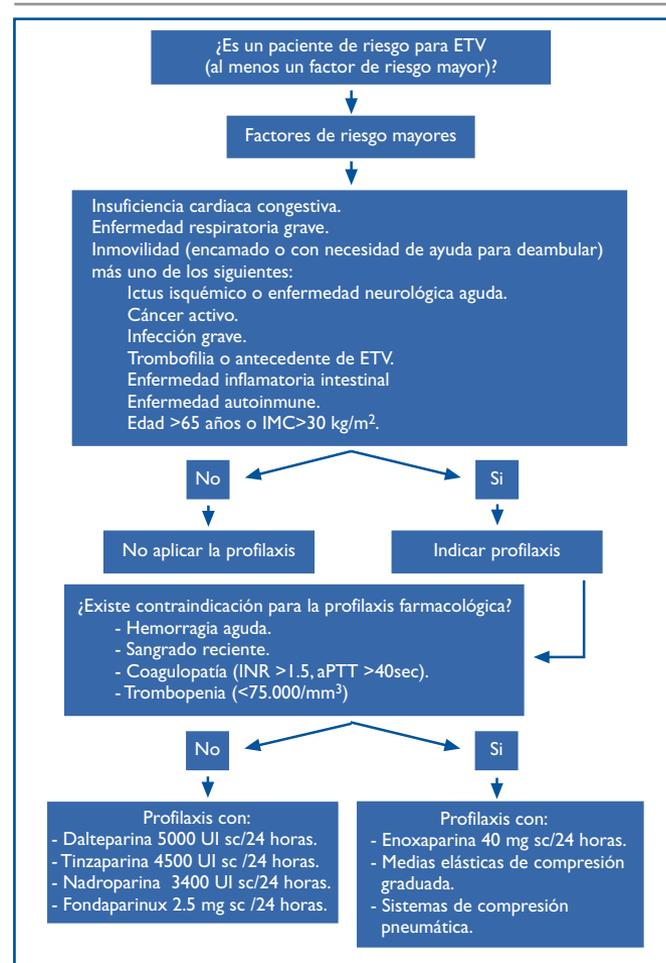
En general, se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica en los pacientes médicos hospitalizados agudamente enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria grave, o los que están encamados o con movilidad reducida y presentan uno o más factores de riesgo adicionales como cáncer activo, antecedente de ETV previa, sepsis, enfermedad neurológica aguda o enfermedad inflamatoria intestinal<sup>6</sup>. Douketis<sup>7</sup> propone el algoritmo mostrado en la figura para identificar a los enfermos que requieren profilaxis. (fig. 1)

Dentro de la población de enfermos médicos con riesgo de experimentar una ETV hay subgrupos de especial atención.

### ETV y accidente cerebral agudo

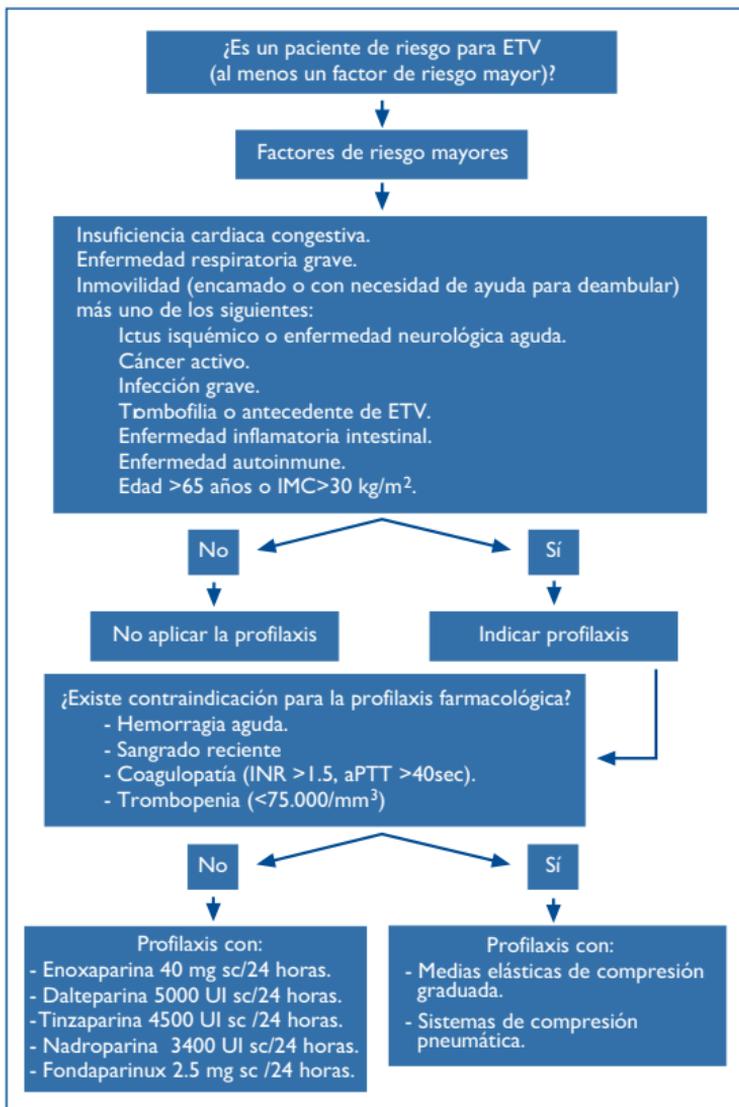
En ausencia de medidas de profilaxis, la TVP ocurre en el 50% de los pacientes con ictus isquémico dentro de las 2 semanas tras la aparición de éste, con un pico de incidencia en-

Figura 1. Algoritmo para aplicar la profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en enfermos médicos (7). ETV: Enfermedad Tromboembólica venosa. IMC: Índice de masa corporal. sc: subcutánea.



## FE DE ERRORES: Algoritmo para aplicar la profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en enfermos médicos (pág. 79).

Se reproduce a continuación de forma correcta el algoritmo con el error subsanado, que se refería a la pauta de actuación según si hubiera o no contraindicación para la profilaxis farmacológica (parte inferior del algoritmo).



tre el segundo y el séptimo día<sup>8</sup>. Afecta casi siempre a las extremidades patéticas y en la quinta parte de los casos es bilateral.

La TEP es el causante del 13-25% de la mortalidad tras el ictus<sup>9</sup>. Dentro del grupo de enfermos con accidente cerebrovascular agudo (ACVA), los que tienen un mayor riesgo de experimentar una ETV son<sup>10</sup>:

- Los mayores de 70 años.
- Los que están inmovilizados.
- Presencia de deterioro del estado funcional (índice de Barthel < 2 dentro de los 2 días tras el ictus).
- Infarto isquémico extenso en la tomografía computarizada (TC).
- Incontinencia de esfínteres.
- Fibrilación auricular.
- Los diagnosticados de cáncer.

En los pacientes con ACVA isquémico se puede realizar profilaxis de ETV con heparina no fraccionada (HNF) en dosis bajas (5.000 unidades por vía subcutánea cada 8 o 12 h), o con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Ambas son útiles en la tromboprofilaxis, si bien estudios recientes han demostrado que las HBPM son superiores a la HNF en eficacia, sin un incremento significativo de las hemorragias<sup>11</sup>.

La profilaxis de ETV en pacientes con ACVA hemorrágico es más complicada. Se han publicado series de casos, pero no ensayos clínicos bien controlados, sobre el uso de heparina en estos enfermos. Así, por extrapolación con los pacientes neuroquirúrgicos, en este grupo se recomienda el uso de medias elásticas de compresión gradual o métodos de compresión neumática intermitente<sup>12</sup>.

## **Enfermos ingresados en la unidad de cuidados intensivos**

La mayoría de los enfermos ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) tiene múltiples factores favorecedores del desarrollo de una ETV, aunque el riesgo varía según la enfermedad que condiciona el ingreso y la estancia en estas unidades.

Además de las circunstancias que motivan el ingreso, como la sepsis, el ACVA, la insuficiencia respiratoria grave o la insuficiencia cardíaca, otros como la edad avanzada, la inmovilización, la parálisis inducida por los fármacos, las vías centrales, la ventilación mecánica, etc., condicionarán el riesgo de ETV.

Por estos motivos, en todos los pacientes médicos ingresados en la UCI hay que evaluar a diario el riesgo de tromboembolia venosa, y deben recibir profilaxis en caso de riesgo moderado o alto. En caso de que tengan posibilidad de hemorragia debe usarse la profilaxis mecánica hasta que ésta desaparezca y se pueda sustituir por profilaxis farmacológica o añadir ésta<sup>5</sup>.

## **Pacientes con cáncer**

El cáncer constituye una de las situaciones de más alto riesgo de ETV en los pacientes médicos. Por esta razón, siempre debe prescribirse profilaxis con HBPM a los enfermos con cáncer que son hospitalizados por una enfermedad médica, aplicando las recomendaciones generales expuestas para los enfermos médicos en general.

Hay pocos datos sobre la profilaxis de ETV en pacientes ambulatorios con cáncer. No estaría indicada la profilaxis sistemática en los enfermos con cáncer sin otros factores de riesgo que reci-

ben quimioterapia o tratamiento hormonal de forma ambulatoria<sup>13</sup>. Sólo se recomienda el uso de profilaxis farmacológica en los enfermos ambulatorios que reciben tratamiento con talidomida o lenalidomida asociada a quimioterapia o a dexametasona, aunque estas recomendaciones están basadas en estudios no aleatorizados.

Tampoco hay ensayos que evalúen la profilaxis de ETV en los enfermos tratados con agentes antiangiogénicos. Hay controversia en el uso de HBPM para la prevención de la trombosis en enfermos oncológicos portadores de un catéter central, pero de momento no se recomienda la profilaxis sistemática para prevenir la trombosis asociada al catéter<sup>6</sup>.

### ¿Cómo se debe realizar la profilaxis de ETV?

Una vez determinado el riesgo de ETV y la necesidad de realizar profilaxis, el inicio debe ser temprano, en las primeras 48 h.

Los estudios demuestran que la tromboprofilaxis con HNF, HBPM y fondaparinux disminuye el riesgo de TVP asintomática en un 50% en un amplio espectro de enfermos médicos en comparación con la no profilaxis, y ocasiona un leve aumento no significativo de sangrado mayor<sup>4</sup>.

En los pacientes con ACVA, la HBPM es más eficaz que la HNF, sin aumentar el riesgo de hemorragias<sup>11</sup>. Además, la HBPM tiene mayor biodisponibilidad y semivida, y no precisa un control analítico sistemático, lo que hace que sea preferible su uso en la profilaxis de ETV en pacientes médicos. No hay pruebas científicas claras de la superioridad de una HBPM respecto a las demás, aunque en general hay más estudios realizados con enoxaparina. La dosis recomendada de HNF es de 5.000 U/8-12 h. Dosis bajas de HBPM

(menos de 4.000 U anti-Xa) son poco efectivas en la profilaxis de ETV en pacientes médicos<sup>3</sup>, por lo que se recomienda usar dosis profilácticas altas (más de 4.000 U anti-Xa).

El fondaparinux es un inhibidor selectivo del factor X activado que se ha mostrado eficaz en la profilaxis de ETV en pacientes médicos. Es de elección en los enfermos con antecedente de trombopenia por heparina ya que, al no ser un derivado de ésta, no presenta reacción cruzada con los anticuerpos que inducen dicha complicación<sup>5</sup>.

La dosis de anticoagulante necesaria para la tromboprofilaxis es fija y no depende del peso. La sola excepción a esta afirmación la constituyen los enfermos con índice de masa corporal  $\geq 35$ . Los datos en este grupo son escasos, pero parece razonable, aunque sea de forma empírica, administrar la dosis de profilaxis 2 veces al día.

No hay ensayos que determinen la eficacia de los métodos mecánicos en la profilaxis de la ETV de los enfermos médicos. Por extrapolación de los resultados de los estudios en enfermos quirúrgicos, se recomienda su uso en los casos de alto riesgo asociados a la profilaxis farmacológica, o en los pacientes con contraindicación de los anticoagulantes por hemorragia reciente o con alta probabilidad de sangrado<sup>6</sup>.

La duración óptima de la profilaxis de la ETV está aún sin resolver. Aunque un régimen de 7-10 días de duración es eficaz, el período de riesgo se extiende más allá de ese tiempo, sobre todo en los enfermos médicos con procesos crónicos reagudizados. El uso de la profilaxis extendida hasta 5 semanas en estos enfermos reduce la aparición de ETV de forma significativa, pero aumenta el riesgo de sangrado mayor, cuando se compara con una profilaxis de 10 días de duración, aunque sin modificaciones

en la mortalidad global<sup>14</sup>. En la actualidad se recomienda mantener alrededor de unos 10 días (de 7 a 14) y se puede ajustar a cada enfermo en función de la persistencia de los factores de riesgo.

## Bibliografía

1. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:1892-8.
2. Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MU, et al. The changing pattern of venous thromboembolism disease. *Haemostasis.* 1996;26:65-71.
3. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. 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.
4. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med.* 2007;146:278-88.
5. Tapson V, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients. Findings from the international medical prevention registry on venous thromboembolism. *Chest.* 2007;132:936-45.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo G. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest.* 2008;133:S381-453.
7. Douketis J. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients: addressing some practical questions. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:381-8.
8. Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73:S379-91.
9. Bounds JV, Wiebers DO, Whisnant JP, Okazaki H. Mechanism and timing of deaths from cerebral infarction. *Stroke.* 1981;12:474-7.
10. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004;35:2320-5.

11. Sherman DG, Albers GW, Blandin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet.* 2007;369:1347-55.
12. Nicolaides AN. The Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, and the International Union of Angiology. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol.* 2001;20:1-37.
13. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:5490-505.
14. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: the EXCLAIM study. *J Thromb Haemost.* 2007;7: O.S.001.

# CAPÍTULO VI

## Profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica

---

JAVIER GUTIÉRREZ GUIASADO

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Monográfico Asepeyo. Coslada. Madrid.*

### Introducción

Hay una serie de razones que explican la necesidad de una profilaxis tromboembólica en las distintas cirugías y, en particular, en la cirugía ortopédica mayor (COTM)<sup>1</sup>:

1. Alta prevalencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en la COTM.
2. La clínica de ETV puede ser silente y su primera manifestación podría ser una tromboembolia pulmonar (TEP) fatal.
3. Las técnicas incruentas de diagnóstico (eco-Doppler) son poco sensibles en la trombosis venosa profunda (TVP) asintomática.
4. La TVP no tratada conlleva una alta morbilidad a largo plazo por síndrome posflebítico y TVP recurrentes.

Hay que tener en cuenta que del conocimiento de los factores de riesgo (FR) clínicos específicos de los pacientes depende la aplicación de una profilaxis efectiva.

Así, tenemos los siguientes FR:

- Edad (sobre todo > 40 años).
- Inmovilidad o parálisis.
- TVP previa o neoplasia.
- Cirugía mayor (abdomen, pelvis y extremidades inferiores).
- Obesidad, varices.
- Insuficiencia cardíaca (IC), infarto agudo de miocárdio (IAM), accidente cerebrovascular agudo (ACVA).
- Fractura de pelvis, cadera o extremidades inferiores.
- Catéter vena femoral.
- Enfermedades médicas: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome nefrótico, síndrome mieloproliferativo crónico, síndrome de hiperviscosidad.
- Uso de estrógenos.
- Estados de trombofilia: resistencia a la proteína C activada; deficiencia de antitrombina, proteína C y S; disfibrinogenemia; anticuerpo antifosfolípido, anticoagulante lúpico, trombopenia inducida por heparina, hiperhomocisteinemia.

En muchos pacientes se presentan varios FR, y el riesgo es acumulativo.

Al revisar la bibliografía reciente se observa que las tasas de ETV en la cirugía ortopédica sin profilaxis tromboembólica son elevadas (40-80%)<sup>2</sup> y que con profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se consigue una reducción del riesgo del 50 al 75%. En la actualidad son las HBPM las más utilizadas como profilaxis tromboembólica pues, aunque en alguno tipos de cirugía ortopédica se puedan usar otras sustancias, las HBPM ofrecen unas claras ventajas sobre las heparinas no fraccionas (HNF) y los anticoagulantes orales (ACO).

*Tabla 1. Heparinas de bajo peso molecular*

Compuesto	PM	Anti-X: Anti-II	Dosis en profilaxis COT
Enoxaparina	4.200	3,8	3.000 U/12 h O 4.000 U/24 h
Dalteparina	6.000	2,7	5.000 U/24 h
Nadroparina	4.500	3,6	40 U/kg/24 h al cuarto día 60 U/kg/24 h
Tinzaparina	4.500	1,9	75 U/kg/24 h
Bemiparina	3.600	8	3.500 U/24 h

*COT: cirugía ortopédica traumatológica.  
Las unidades (U) se refieren a unidades anti-X.*

Además, tienen pocas contraindicaciones:

1. Presencia de coagulopatía.
2. Sangrado activo.
3. Lesiones medulares incompletas con hematoma.
4. Hemorragia cerebral.
5. Alergia a la heparina: inducción de trombopenia.

En la actualidad hay distintas HBPM que se diferencian en su peso molecular (PM), lo cual les confiere sus características, por lo que a igualdad de PM se asume una misma eficacia (**tabla 1**).

En lo últimos años se ha introducido el fondaparinux, un inhibidor indirecto del factor X, con buenos resultados en la profilaxis tromboembólica en la cirugía ortopédica mayor, sobre todo en la cirugía de fractura de cadera<sup>2</sup>; en la actualidad hay una auténtica revolución en el mundo de la anticoagulación, pues se están presentando en el mercado nuevas sustancias de administración oral y que pueden ser el recambio para las HBPM y para los ana-

ticoagulantes orales. Así, tenemos el dabigatran<sup>3</sup> (inhibidor de la trombina), cuya dosis habitual es de 220 mg/día, comenzando con la mitad de dosis 1-4 h tras la cirugía, y el rivaroxaban<sup>4,5</sup> (inhibidor directo del factor X), que se usa en dosis de 10 mg/día tras la cirugía (6-8 h después), que están aprobados para la profilaxis tromboembólica de cirugía de cadera y rodilla, no precisan un seguimiento y tienen la gran ventaja de su uso por vía oral.

A continuación se presentan las recomendaciones para la prevención de la tromboembolia venosa en COTM: prótesis total de cadera (PTC), prótesis total de rodilla (PTR), fractura de cadera, basadas en la 8.<sup>a</sup> Conferencia de Consenso de Tratamiento Antitrombótico de la Asociación de Médicos Torácicos Americanos (ACCP) (Chest. 2008)<sup>2</sup> (**tabla 2**).

El tratamiento anticoagulante profiláctico con HBPM debe prolongarse hasta los 10 días después de la cirugía (grado IA). En cirugía ortopédica mayor se debe prolongar la trombopprofilaxis hasta los 35 días:

- PTC (grado IA): HBPM (grado IA), ACO (grado IB) o fondaparinux (grado IC).
- PTR (grado 2B): HBPM, ACO o fondaparinux (todos de grado IC).
- Fractura cadera (grado IA): fondaparinux (grado IA), HBPM o ACO (grado IC).

No se recomienda el uso sistemático de la eco-Doppler como técnica de cribado a la salida del hospital (grado IA).

Se recomienda precaución con el tratamiento anticoagulante en aquellos casos en que se necesite punción espinal o colocación de catéteres epidurales para anestesia regional o analgesia.

*Tabla 2. Cirugía ortopédica mayor*

Procedimiento	Profilaxis recomendada
PTC	<p>HBPM: (comenzar 12 h antes cirugía o 12 a 24 h después cirugía; o la mitad de la dosis profiláctica de alto riesgo 4-6 h después cirugía, seguida por la dosis de alto riesgo al día siguiente); fondaparinux: (2,5 mg de 6 a 24 h tras la cirugía); o dosis ajustada de ACO (INR 2,5; intervalo 2-3), comenzando preoperatoriamente o en postoperatorio inmediato (grado IA)</p> <p>Para pacientes con riesgo de sangrado se recomiendan los métodos mecánicos (BVP o CNI) como medida de trombopprofilaxis (grado IA)</p> <p>No se recomienda el tratamiento aislado con bajas dosis de heparina no fraccionada, aspirina, dextrano, BVP o CNI (grado IA)</p>
PTR	<p>HBPM, fondaparinux o ACO (INR 2,5; intervalo 2-3) (grado IA)</p> <p>Alternativa: CNI (grado IB)</p> <p>Para pacientes con riesgo de sangrado se recomienda la trombopprofilaxis mecánica con CNI (grado IA), o BVP (grado IB)</p> <p>No se recomienda, aspirina, bajas dosis heparina no fraccionada (grado IA) o BPV (grado IB)</p>
Cirugía fractura cadera	<p>Fondaparinux (grado IA), HBPM o ACO (INR 2,5; rango 2-3) (grado IB) o bajas dosis heparina no fraccionada (grado IB)</p> <p>Para pacientes con riesgo de sangrado se recomienda la trombopprofilaxis mecánica (grado IA)</p> <p>No se recomienda tratamiento aislado con aspirina (grado IA)</p>

ACO: anticoagulantes orales; BVP: bomba venosa plantar; CNI: compresión neumática intermitente; HBPM: heparina de bajo peso molecular; PTC: prótesis total de cadera. Grados de recomendación: véase Anexo I.  
8th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest. 2008.

## Tromboprofilaxis en la artroscopia de rodilla

La artroscopia de rodilla es un procedimiento frecuente en la cirugía ortopédica y en una gran proporción de casos se realiza en personas jóvenes. Los datos epidemiológicos indican que el evento tromboembólico venoso es mucho menos común que en la PTR. Sin profilaxis, las tasas de ETV son, para la TVP asintomática y la TVP proximal, del 9 y el 3%, respectivamente usando venografía, y del 5 y el 0,7% con eco-Doppler<sup>2</sup>. Parece que la artroscopia terapéutica presenta un mayor riesgo de ETV que la diagnóstica y el tiempo de isquemia del torniquete podría ser un factor de riesgo.

Hay 3 estudios aleatorizados<sup>6-8</sup> en los que se usa HBPM entre 7 y 30 días y realmente sólo en uno es significativa la diferencia en la prevención de ETV (Michot et al, 2002)<sup>7</sup> (**tabla 3**).

En conclusión, el riesgo parece bajo y el en 8.º consenso ACCP se recomienda que la decisión de tromboprofilaxis sea institucional o individualmente en los pacientes.

La SECOT (véase Anexo II para grado de recomendación), en la actualización de su guía de profilaxis tromboembólica (2007)<sup>9</sup>, recomienda el uso de HBPM iniciadas antes o después de la cirugía en todo procedimiento artroscópico, muy especialmente cuando hay factores de riesgo sobreañadidos (grado B recomendación), aunque puede no hacerse tromboprofilaxis en la artroscopia simple diagnóstica que dure menos de 30 min (grado C).

Dado que no hay estudios de duración de profilaxis en esta cirugía y considerando que a menudo se mantiene una descarga inicial, la SECOT recomienda mantenerla 15 días o hasta la desaparición de los factores de riesgo.

Tabla 3. Ensayos clínicos en pacientes con artroscopias de rodilla

Estudio/año	Método diagnóstico	Intervención		TVP	
		Control Experimental	Control Experimental	Control Experimental	Control Experimental
With/2001	Eco/día 7-10	No profilaxis	Reviparina 1.750 U/7-10 días	4%	1% p = NS
Michot/2002	Eco/día 12-31	No profilaxis	Dalteparina 2.500-5.000 U/ < 30 días	16%	2% p = 0,01
Camporese/ 2007	Eco día 8	Media elástica 7 días	Nadroparina 3.800 U/7 días	2%	1% p = NS

## Tromboprofilaxis en la cirugía electiva de columna

Por desgracia, hay pocos datos prospectivos relacionados con el riesgo de ETV y su prevención en pacientes con cirugía electiva de columna. Posibles factores de riesgo para ETV tras la cirugía electiva de columna pueden ser, la edad avanzada, una ETV previa, el abordaje anterior de la columna, el cáncer, un procedimiento prolongado y la movilidad reducida, ya sea antes o después de la cirugía.

### Recomendaciones ACCP 2008<sup>2</sup>

- En pacientes en los que se realice una cirugía electiva de columna sin factores de riesgo adicionales de ETV se indica que los clínicos no usen de manera sistemática profilaxis tromboembólica, más que una deambulación temprana (grado 2C).
- En pacientes con factores de riesgo adicionales se aconseja el uso de bajas dosis de heparina no fraccionada o HBPM postoperatoriamente (grado 1B) o el uso de compresión neumática intermitente (CNI) en el perioperatorio (grado 2B).
- Para pacientes con varios factores de riesgo se recomienda el uso combinado de un método farmacológico con un método mecánico (medias elásticas y/o CNI) (grado 2C).

### Recomendaciones SECOT 2007<sup>9</sup>

- Profilaxis universal con HBPM, en todos los casos de cirugía vertebral programada de bajo riesgo hemorrágico, así como la movilización temprana (grado B).
- En caso de riesgo hemorrágico se recomiendan los métodos físicos (CNI o bomba venosa plantar [BVP] (grado C).

- La duración en los casos simples (sin factores de riesgo y con movilización temprana) será el tiempo de la hospitalización. En el resto de los casos, 15 días (grado C).

## Profilaxis tromboembólica en lesiones aisladas de las extremidades inferiores

Las lesiones aisladas de las extremidades inferiores son muy comunes en todas las edades. Estas lesiones incluyen fracturas, lesiones ligamentosas y cartilaginosas de rodilla y pie, y rotura del tendón de Aquiles. En la literatura científica se recogen tasas de TVP que oscilan entre el 4 y el 17% mediante ecografía y entre el 10 y el 45% mediante venografía<sup>2</sup>. Aunque no hay estudios concluyentes, los factores de riesgo para ETV en este grupo de pacientes incluyen edad avanzada, presencia de fracturas más que de lesiones de partes blandas, cirugía reparadora y obesidad.

En la literatura científica hay 5 ensayos clínicos de tromboprofilaxis en pacientes con lesiones aisladas de las extremidades inferiores<sup>10-14</sup>, como se muestra en la **tabla 4**.

En los primeros 2 ensayos, las HBPM se mostraron eficaces para reducir la TVP. Sin embargo, hubo problemas metodológicos mayores.

En los estudios de Lassen y Jorgensen, las HBPM lograron ser eficaces para prevenir la TVP considerando la población total de ambos estudios (18% TVP grupo control frente a 10% TVP grupo HBPM;  $p < 0,005$ ), pero no en el grupo aislado de las fracturas (el 16,5 frente al 10,6%;  $p < 0,1$ ). En el grupo de Lapidus, las diferencias tampoco fueron significativas en las lesiones ligamentosas.

Tabla 4. Ensayos de tromboprofilaxis de pacientes con lesiones aisladas de las extremidades inferiores

Estudio/año	Pacientes	Diagnóstico	Intervención	TVP	
				Control	Experimental
Kujath/1993	Ambulatorios con inmovilización	Eco tras retirada inmovilización	Nadroparina 3.000 U/día	17%	5% p = S
Kock/1995	Ambulatorios inmovilización	Eco tras retirada inmovilización	Certoparina 3.000 U/día	4%	0% p = S
Selby/2007	Fracturas con cirugía	Eco día 14	Dalteparina 5.000 U/día	2%	1% p = NS
Lassen/2002	Fracturas y reparación tendón Aquiles	Venografía 5 semanas	Reviparina 1.750 U/día	18%	10% 21% 6%
Jorgensen/2002	Fracturas Roturas tendones	Venografía 5 semanas	Tinzaparina 3.500 U/día	13% 29%	11% 10%
Lapidus/2007	Reparación tendón Aquiles	Eco 3 y 6 semanas	Dalteparina 5.000 U/día	36%	34% p = NS

Por tanto, las HBPM parecen reducir la frecuencia de TVP asintomáticas de la pantorrilla, en particular en pacientes con lesiones ligamentosas (tendón de Aquiles).

La ACCP de 2008<sup>2</sup> no recomienda el uso sistemático de profilaxis tromboembólica en las lesiones aisladas por debajo de la rodilla de la extremidad inferior.

Así, los médicos pueden elegir entre no pautar profilaxis tromboembólica, hacerlo sólo en el período hospitalario o mantenerla hasta alcanzar la movilización completa.

La SECOT<sup>1</sup> recomienda individualizar la profilaxis en función del tipo de lesión, la necesidad de tratamiento quirúrgico, la edad o la presencia de otros factores de riesgo (grado C).

**Recomendaciones ACCP 2008: politraumatismo<sup>2</sup>**

- Tromboprofilaxis si es posible y con HBPM (grado IA). Se puede combinar la HBPM con los métodos mecánicos (grado IB).
- Si las HBPM están contraindicadas por sangrado activo o riesgo importante de sangrado se recomiendan los métodos

mecánicos (CNI o sólo las medias elásticas; grado 1B). Cuando disminuya el riesgo de sangrado se recomienda la reintroducción de la tromboprofilaxis (grado 1C).

- Se recomienda cribado con eco-Doppler en pacientes con alto riesgo de ETV con tromboprofilaxis subóptima o sin ella (grado 1C).
- No se recomienda el uso de filtro de VCI como profilaxis (grado 1C).
- Se recomienda prolongar la tromboprofilaxis hasta el alta (grado 1C) o si tiene disminuida la movilidad se recomienda continuar con la tromboprofilaxis (grado 2C).

Para finalizar, de acuerdo con lo comentado previamente, propondría el siguiente cuadro resumen de Profilaxis Tromboembólica en Traumatología y Cirugía Ortopédica, que se presenta en la tabla 5.

## Anexo I. Grados de recomendación ACCP

### Calidad metodológica ECA

- 1A: alta calidad.
- 2B: moderada calidad.
- 3C: baja calidad. También pertenecen a esta categoría los estudios observacionales (si bien pueden mejorar la calidad, si los efectos del tratamiento son prolongados).
- Se disminuye de calidad como resultado de un mal diseño de los ECA, imprecisión, inconsistencia de resultados, resultados indirectos o por la alta probabilidad de sesgos.

### Grados de recomendación

- Grado 1: recomendación fuerte que puede ser aplicada a la mayoría de pacientes.
- Grado 2: recomendación débil; requiere una aplicación más juiciosa, considerando valores y preferencias de pacientes.

*Tabla 5. Recomendaciones profilaxis tromboembólica en traumatología y cirugía ortopédica*

Procedimiento	Profilaxis	Comienzo	Duración
Traumatismo menor extremidades inferiores con inmovilización (férula, escayola o vendaje compresivo)	HBPM	Con la inmovilización	Hasta retirada inmovilización
Cirugía ortopédica mayor	HBPM/ Fondaparinux	12 h antes cirugía 6-8 h tras cirugía	35 días
Cirugía extremidades inferiores	HBPM	12 h antes cirugía	Hasta deambulación eficaz (mínimo 10 días)
Cirugía programada columna	HBPM	12 h antes o después de la cirugía	Hasta deambulación eficaz (alta)
Artroscopia rodilla (duración > 1 h)	HBPM	12 h antes o después de la cirugía	Hasta deambulación eficaz (15 días)

*HBPM: heparina de bajo peso molecular. La HBPM se utilizó en dosis profilácticas.*

## Anexo 2. Sistema de gradación SECOT

Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Nivel 1: ECA de alto poder Metaanálisis ECA	Grado A: evidencia científica establecida
Nivel 2: ECA de bajo poder. Estudios clínicos no aleatorizados o prospectivos no controlados	Grado B: presunción de fundamento científico
Nivel 3: estudios de casos y control	Grado C: bajo nivel de evidencia
Nivel 4: estudios retrospectivos, observacionales o controlados con sesgo	Grado D: acuerdo entre profesionales

## Bibliografía

- Hirsh J, Dalen J, Guyatt G. The sixth ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis: American College of Chest Physicians. *Chest*. 2001;119(Suppl1):1S-2S.
- Geerts W, Bergquist D, Pineo G, Heit J, Samama C, Lassen M, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008;133:381S.
- Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2009;101:77-85.
- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2776-86.

- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2765-75.
- Wirth T, Shcneider B, Misselwitz F, Lomb M, Tuylu H, Egbring R, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low-molecular weight heparin (reviparin): results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy*. 2001;17:393-9.
- Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruffin GB, et al. Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized trial of prophylaxis with low molecular weight heparin. *Arthroscopy*. 2002;18:257-63.
- Camporese G, Bernardini E, Prandoni P, et al. Graduated compression stocking (GCS) versus low molecular weight heparin (LMWH) for prevention of deep vein thrombosis (DVT) after knee arthroscopy: a randomized study. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 2:OT-052.
- Granero Xiberta J. Grupo de Estudio del Tromboembolismo de la SECOT. Guía de Profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica y traumatología. 2007.
- Kock H-J, Schmit-Neurerburg KP, Hanke J, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet*. 1995;346:459-61.
- Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis*. 1993;23 Suppl 1:20-6.
- Lassen M, Borris L, Nakov R. Use of the low molecular weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *N Engl J Med*. 2002;347:726-30.
- Selby R, Geerts W, Kreder H, et al. Clinically-important venous thromboembolism (CIVTE) following isolated leg fractures distal to the knee: epidemiology and prevention: the d-kaf (dalteparin in knee to ankle fracture) trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 2:O-T-051.
- Lapidus L, Rosfors S, Ponzer S, et al. Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of Achilles tendon rupture. A randomized, placebo controlled study. *J Orthop Trauma*. 2007;21:52-7.



# 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<sup>1,2</sup>; esta incidencia aumenta en personas de edad avanzada, con factores de riesgo asociado y en los pacientes neoplásicos<sup>3</sup>. 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)<sup>1</sup>.

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)<sup>4</sup>, 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 al<sup>5</sup>.

de que se administran una sola vez al día y conllevan un riesgo menor de experimentar trombocitopenia inducida por heparina<sup>1,5,6</sup>. El valor de la profilaxis perioperatoria de la enfermedad tromboembólica se ha establecido con firmeza<sup>7</sup>. 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]<sup>8</sup> 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 factores<sup>9</sup>.

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 biodisponibilidad<sup>10</sup>, su riesgo hemorrágico y su relación anti-Xa/anti-IIa en función de su diferente peso molecular<sup>10,11</sup>, 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 postoperatorio<sup>12</sup>; 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 cirugía<sup>13</sup>. En el estudio ENOXACAN II<sup>14</sup> 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 FRAME<sup>15</sup> 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 autores<sup>16</sup> 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 Cochrane<sup>17</sup> 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.<sup>a</sup> ed)<sup>18</sup> 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 PEGASUS<sup>19</sup>, 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 morbimortalidad y a veces estos pacientes pueden recibir una profilaxis inadecuada por sobreestimación del riesgo hemorrágico<sup>20</sup>.

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)<sup>18</sup>; 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 trombopprofilaxis farmacológica además de medios físicos<sup>21</sup>.

Hay que tener en cuenta si los pacientes han recibido anestesia o analgesia neuroaxial, y tener la debida precaución cuando se utiliza trombopprofilaxis anticoagulante<sup>18</sup>. Encontrar la secuencia óptima que compatibiliza la anestesia locorreional y la profilaxis con HBPM<sup>22</sup> 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 trombopprofilaxis<sup>23</sup>, 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 trombopprofilaxis, 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 trombopprofilaxis 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-

bopprofilaxis 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 trombopprofilaxis deben utilizarse en los pacientes con alto riesgo de sangrado o de forma adyuvante a la trombopprofilaxis farmacológica.

En los pacientes de cirugía vascular o estética que no tienen factores de riesgo adicionales se recomienda aplicar medidas físicas de trombopprofilaxis, 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 trombopprofilaxis; en la cirugía mayor en pacientes con factores de riesgo de ET, principalmente cirugía oncológica, se recomienda la trombopprofilaxis 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, Peñarubia 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.

# CAPÍTULO VIII

## Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa durante el embarazo

---

RAQUEL BARBA MARTÍN

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid.*

### Introducción

El embarazo y el puerperio son factores de riesgo bien establecidos de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). La necesidad de trombopprofilaxis debería ser evaluada en todas las mujeres durante el embarazo y el parto. Cuando la profilaxis esté indicada debe seleccionarse la estrategia más adecuada y prescribirla.

La ETV es una causa importante de morbimortalidad materna. Se estima que la incidencia global de ETV es de uno por cada 1.000 embarazos, lo que supone un riesgo 3 o 4 veces superior que el de las mujeres de la misma edad no embarazadas<sup>1-5</sup>. Hoy día la tromboembolia pulmonar (TEP) es la causa más frecuente de mortalidad en púerperas en el mundo desarrollado, y causa 1-1,5 muertes por cada 100.000 partos de Europa y Estados Unidos<sup>6</sup>. En un reciente metaanálisis se ha demostrado que dos tercios de la trombosis venosa profunda (TVP) ocurren antes del parto y se distribuyen uniformemente en los 3 trimestres del embarazo<sup>7</sup>. En cuanto a la TEP, casi el 60% de los episodios ocurre en el puerperio<sup>6,8</sup>.

La ETV es más frecuente y más difícil de tratar en las pacientes embarazadas que en las que no lo están<sup>9</sup>. Es posible que algunas trombofilias silentes se hagan sintomáticas, bien produciendo una ETV en la mujer, o bien provocando fenómenos trombóticos en la placenta y, en consecuencia, aborto, muerte fetal, crecimiento intrauterino retardado o preeclampsia. Los retrasos en el diagnóstico, el tratamiento inadecuado de la enfermedad o la profilaxis no correctamente realizada podrían explicar muchas de las muertes producidas en estos casos<sup>10</sup>.

Hay protocolos bien definidos para el tratamiento de la enfermedad en pacientes no embarazadas; sin embargo, los datos en los que se basan las recomendaciones en embarazadas no suelen ser de alta calidad y muchas veces se extraen de estudios observacionales, por extrapolación de estudios en no embarazadas y en opiniones de expertos<sup>11,12</sup>. El posible daño al feto y las complicaciones para la madre deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar protocolos de actuación. También hay que tener en cuenta que muchas mujeres prefieren asegurarse que el bebé no sufrirá ninguna complicación antes de cuidar su propia salud<sup>13</sup>. Es muy importante explicar a las madres todos los pros y los contras de la ETV y el tratamiento para que pueda participar en la selección del que se adecue mejor a sus preferencias.

## Tromboprofilaxis durante el embarazo y el puerperio

Las mujeres que han tenido un antecedente de trombosis tienen muchas posibilidades de tener otro episodio en el nuevo embarazo, y el riesgo es aún mayor durante el puerperio<sup>14,15</sup>. Se recomienda utilizar medias de compresión gradual en el anteparto y el posparto en todas las mujeres que han tenido un antecedente

de ETV<sup>13</sup>. También es recomendable hacer tromboprofilaxis con fármacos en el puerperio durante al menos 6 semanas (con heparina de bajo peso molecular [HBPm] o anticoagulantes orales) en todas las mujeres con antecedentes de ETV<sup>13</sup>.

Las recomendaciones en el anteparto son más controvertidas, y los riesgos y los beneficios deberían valorarse en cada paciente<sup>13,15,16,17</sup>.

Hay pocos datos sobre la eficacia de los anticoagulantes en la prevención de la ETV durante el embarazo, pues no hay ningún trabajo adecuadamente diseñado que permita disponer de pruebas científicas sobre la mejor actitud<sup>18,19</sup>. La mayoría de las recomendaciones se basan en extrapolaciones de pacientes no embarazadas y en opiniones de expertos. Por ello se aconseja que en todos los centros haya protocolos de actuación para unificar criterios<sup>11</sup>.

### Estratificación del riesgo

El embarazo se considera un estado de hipercoagulabilidad per se. La presencia de trombofilias hereditarias, el síndrome antifosfolípido y los antecedentes de trombosis aumentan el riesgo de trombosis durante el embarazo.

La raza negra, el embarazo múltiple, la diabetes, el lupus, el tabaquismo, la obesidad, la cesárea y la edad materna por encima de 35 años también son factores de riesgo de trombosis.

La pierna izquierda se afecta en el 70-90% de los casos, posiblemente por un problema de compresión local<sup>19</sup>.

Para decidir el tratamiento profiláctico debe estratificarse a las mujeres según su riesgo de presentar una trombosis durante el embarazo<sup>5,13</sup>.

Para ello se tendrá en cuenta:

- Si ha tenido un episodio previo de trombosis asociado a un factor transitorio (tras inmovilización prolongada, cirugía, etc.) o asociado al embarazo o a una situación hiperestrogénica.
- Si tiene una trombofilia de alto riesgo (deficiencia antitrombina III, síndrome antifosfolípido, combinación de mutación heterocigota para el gen de protombina *G20210A* y mutación del factor V Leiden, mutación homocigota para el gen de protombina *G20210A*, o del factor V Leiden).
- Si tiene una trombofilia de bajo riesgo (déficit proteína S, C, mutación heterocigota para el gen de protombina *G20210A*, o para factor V Leiden).
- Si ha tenido más de un episodio de ETV previos.
- Si la paciente presenta obesidad mórbida.
- Si tiene que estar en reposo en cama durante el embarazo.

La trombofilia se detecta generalmente cuando se hacen estudios a pacientes con antecedentes personales o familiares de ETV. En las mujeres que tienen un episodio de ETV durante el embarazo, las posibilidades de tener una trombofilia son superiores a las de las personas que han tenido una ETV idiopática. Se considera adecuado el estudio de trombofilias en mujeres con ETV durante la gestación o en el puerperio<sup>20</sup>, con el fin de determinar la actitud en las siguientes gestaciones.

### Pautas de profilaxis según el riesgo de la paciente

No hay ensayos clínicos bien diseñados que permitan establecer unas recomendaciones claras<sup>11,12,21,22</sup>. Se considera que hay diferentes aproximaciones en estas mujeres que pueden ser tratadas con vigilancia, profilaxis activa con heparina o dosis terapéuticas de heparina/HBPM durante el embarazo. En la mayoría de los ca-

sos, ninguna de las actitudes se puede considerar claramente superior a la otra en el momento actual por esta falta de estudios<sup>13</sup>.

Datos extraídos de cohortes y un estudio aleatorizado han demostrado que el tratamiento profiláctico con HBPM reduce el riesgo de trombosis<sup>23-27</sup>, y se considera más conveniente que la heparina no fraccionada al producir menos osteoporosis y parece seguro para la madre y el feto cuando se decide hacer tratamiento activo<sup>13</sup>.

En la **tabla 1** se propone una pauta de actuación basada en los escasos estudios disponibles hasta la actualidad y en las recomendaciones de expertos<sup>11,14,26-28</sup> y del Consenso Americano de Sobre Tratamiento Antitrombótico (ACCP 2008)<sup>13</sup>. Las indicaciones deben basarse en los factores de riesgo de las pacientes, individualizándose el riesgo en cada caso, y en la preferencia de las mujeres. La actitud de vigilancia puede ser válida en la mayoría de los casos, en especial en pacientes que no acepten la anticoagulación.

La indicación de profilaxis activa es mayor en las mujeres con déficit de antitrombina III que en otras trombofilias<sup>5,13</sup>. En estas pacientes puede haber resistencia a la heparina, en especial si el déficit está por debajo del 40%, por lo que algunos autores aconsejan usar heparina cálcica con controles de APTT al principio del embarazo<sup>11</sup>. Si no hay resistencia se puede pasar a HBPM. Si hay resistencia a heparina o AT < 30%, administrar en primer trimestre<sup>29</sup> y último mes de gestación concentrados de AT para tener valores > 80%.

Las dosis recomendadas para profilaxis y tratamiento se exponen en la **tabla 2**.

Tabla 1. Tratamiento de embarazadas con alto riesgo de trombosis venosa

profunda

Situación	Actitud
<b>Embarazadas con antecedentes tromboticos sin trombofilia conocida</b>	
Antecedentes de ETV asociados a un factor de riesgo transitorio y ausencia de otros factores de riesgo como obesidad o reposo en cama	Vigilancia + anticoagulación posparto 6 semanas
Antecedente de episodio de ETV idiopático	(Vigilancia o HBPM profiláctica o terapéutica durante embarazo) + anticoagulación posparto 6-12 semanas
Antecedente de un episodio de ETV idiopático durante el embarazo	(Vigilancia o HBPM profiláctica o terapéutica durante el embarazo) + anticoagulación puerperio 6-12 semanas
Antecedentes de ETV recurrente en paciente con anticoagulación indefinida	Anticoagulación con HBPM ajustada por actividad anti-Xa, reintroducción de anticoagulación posparto indefinida
<b>Trombofilia</b>	
Trombofilia de alto riesgo (deficiencia antitrombina III, síndrome antifosfolipídico, combinación de mutación heterocigoto para el gen de protombina G20210A, y mutación del factor V Leiden, mutación homocigoto para gen de protombina G20210A, o del factor V Leiden con o sin antecedente de ETV)	Dosis terapéuticas HBPM durante el embarazo + anticoagulación posparto 6-12 semanas
Trombofilia (déficit antitrombina-III) con o sin antecedente de ETV	Heparina cálcica el primer trimestre* + HBPM+ anticoagulación posparto 6-12 semanas + AT-III durante parto/posparto (ver texto)
Trombofilia de bajo riesgo (déficit proteína C, S, FVL, mutación PT20210A) con antecedente de ETV	Dosis terapéutica de HBPM* + anticoagulación posparto 6-12 semanas
Trombofilia (déficit proteína C, S, FVL, mutación PT20210A) sin antecedente de ETV	Vigilancia o dosis terapéutica HBPM último mes embarazo + anticoagulación posparto 6-12 semanas
Obesidad mórbida o reposo durante el embarazo con otros factores de riesgo	Profilaxis HBPM
ACAS < 50 U o síndrome antifosfolipídico (pérdidas fetales sin aspirina previa) sin antecedentes ETV	Aspirina infantil + profilaxis HBPM en primer mes de puerperio (pauta alto riesgo)
ACAS IgG > 50 U y/o anticoagulante lúpico sin antecedentes de ETV	Aspirina infantil + HBPM a dosis profiláctica durante embarazo y puerperio
Síndrome antifosfolipídico por pérdidas fetales (con aspirina previa) sin antecedentes de ETV	Aspirina infantil + HBPM a dosis terapéuticas durante embarazo + 6-12 semanas posparto

AT-III: antitrombina III; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; Ig: inmunoglobulina.

\*Las opciones de vigilancia o HBPM a dosis profilácticas pueden tenerse en cuenta en situaciones especiales.

Tabla 2. Dosis de heparinas de bajo peso molecular profilácticas en relación con el peso de la madre

	Profilaxis*			Tratamiento**
	< 50	50-90	> 90	
Enoxaparina	20 mg/día	40 mg/día	40 mg/12 h	1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/día
Dalteparina	2.500 U/día	5.000 U/día	5.000 U/12 h	200 U/kg/día
Tinzaparina	3.500 U/día	4.500 U/día	4.500 U/12 h	200 U/kg/día

\*Pico actividad anti-Xa 0,2-0,6 U/ml.

\*\*Pico actividad 0,6-0,8 U/ml.

Tomada de Weiss et al<sup>6</sup>, Bates et al<sup>13,28</sup>.

## Tratamiento de la anticoagulación durante el embarazo

- A las mujeres que están en tratamiento anticoagulante crónico y que se quieran quedar embarazadas se les aconseja hacerse con frecuencia test de embarazo y cambiar la anticoagulación a HBPM en cuanto se confirme el embarazo<sup>13</sup>. Durante las primeras 6 semanas de gestación no hay problema por estar tomando anticoagulantes orales, pero pueden tener un efecto teratógeno en las semanas 6-12<sup>28</sup>.
- La HBPM es el tratamiento de elección de la TVP-TEP aguda, o la profilaxis de ETV en los casos indicados, durante todo el embarazo<sup>13,24</sup>.
- Los pentasacáridos deben evitarse durante el embarazo por la falta de datos sobre el feto<sup>13</sup>.
- En los casos de tratamiento con HBPM en dosis terapéuticas es aconsejable realizar controles de actividad anti-Xa con una periodicidad mensual aproximadamente, ya que la variación del peso de la gestante modifica las necesidades de heparina a lo largo del embarazo.

- La HBPM en dosis profilácticas de alto riesgo no necesita controles.
- Sólo en casos seleccionados por cumplimiento deficiente o intolerancia a los pinchazos de la heparina se utilizarán anticoagulantes orales durante el segundo trimestre de la gestación<sup>13</sup>.

## Tratamiento de la anticoagulación durante el parto<sup>13</sup>

- Siempre que se pueda se programará el parto; en estos casos se recomienda suspender la HBPM 24 h antes del parto programado en el caso de formulaciones de administración una vez al día, y 12 h antes, en el caso de administración/12 h.
- En pacientes de alto riesgo de ETV es aconsejable, 24 h antes de la programación del parto, cambiar la HBPM por HNF por vía intravenosa, que se suspenderá una vez inducido éste.
- En caso de parto espontáneo en una paciente en tratamiento con HBPM en dosis terapéuticas se considerará la utilización de sulfato de protamina –sobre todo si se piensa en la anestesia epidural– cuando la dosis de HBPM se administró en las 12 h previas (en el caso de una formulación de administración una vez al día) o en las 6 h previas (en el caso de una formulación cada 12 h).
- El sulfato de protamina se administra por vía intravenosa (1 mg por cada 100 U anti-Xa, dosis máxima 50 mg) durante 15 min para evitar reacciones de hipersensibilidad.
- Para evitar picos elevados de heparinemia, a partir de la semana 34 de gestación se aconseja pasar a formulaciones cada 12 h. En cualquier caso, y para mayor seguridad, se puede solicitar actividad anti-Xa ante la disyuntiva de utilizar sulfato de protamina.

## Tratamiento de la anticoagulación durante el puerperio

- La HBPM no deberá reintroducirse hasta transcurridas 6-8 h de la retirada del catéter epidural.
- En el puerperio se continuará o se iniciará la anticoagulación oral o con HBPM (ambas seguras durante la lactancia)<sup>13</sup>, durante 6-12 semanas, según los casos (tabla 1).

## Tratamiento de la anticoagulación en la cesárea

La cesárea aumenta el riesgo de ETV, sobre todo cuando se hace de forma urgente. Sin embargo, en un estudio observacional se indica que el grado de riesgo para eventos clínicamente importantes es muy modesto y muy parecido al observado en pacientes con bajo riesgo quirúrgico, por lo que no se aconseja la profilaxis sistemática, aunque se debe indicar a los pacientes que comiencen la deambulación de forma temprana, y se puede aconsejar el uso de medias de compresión o compresión neumática<sup>13</sup>. En las mujeres con factores de riesgo adicionales (obesidad, trombofilia, varices, etc.) se aconsejará la profilaxis con HBPM además de las medias o la compresión mecánica.

## Bibliografía

1. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005; 143:697-706.
2. James AH, Jamison MG, Branciazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1311-5.

3. Armour R, Schwedler M, Kerstein MD. Current assessment of thromboembolic disease and pregnancy. *Am Surg.* 2001;67:641-4.
4. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J.* 1996;41:83-6.
5. Weiss N, Bernstein PS. Risk factor scoring for predicting venous thromboembolism in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1073-5.
6. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:216-9.
7. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:265-71.
8. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG.* 2001;108:56-60.
9. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008;359:2025-33.
10. The National Institute for Clinical Excellence. Why Mothers die 2000-2002- report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press editor; 2003.
11. Aznar J, Rodríguez-Pinto C. Trombofilia en obstetricia y ginecología. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia.* 2000;13 Suppl 1: 72-98.
12. Izaguirre-Ávila R, Salazar E. Tratamiento antitrombótico durante el embarazo. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia.* 2001;14:196-210.
13. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. Chest. 2008;133 Suppl:S844S-86.
14. De SV, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost.* 1994;71:799-800.
15. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:949-54.

16. Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006;33:413-27.
17. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001689.
18. Huang A, Barber N, Northeast A. Deep vein thrombosis prophylaxis protocol—needs active enforcement. *Ann R Coll Surg Engl.* 2000;82:69-70.
19. Marik P, Plante L. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008;359:2025-33.
20. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;78:1183-8.
21. Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1435-42.
22. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest.* 2001;119 Suppl:S122-31.
23. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, Pras M, Many A, Schiff E. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1996;87:380-3.
24. Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;10:6-8.
25. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, Copplestone A, Kerslake S, Buchanan N, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost.* 1997;77:39-43.
26. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1996;125:955-60.
27. Cavenagh JD, Colvin BT. Guidelines for the management of thrombophilia. Department of Haematology, The Royal London Hospital, Whitechapel, London, UK. *Postgrad Med J.* 1996;72:87-94.
28. Bates SM, Ginsberg JS. Anticoagulation in pregnancy. *Pharm Pract Manag Q.* 1999;19:51-60.
29. Lechner K, Kyrle PA. Antithrombin III concentrates: are they clinically useful? *Thromb Haemost.* 1995;73:340-8.

# CAPÍTULO IX

## Profilaxis en la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer

---

JOSÉ PORTILLO SÁNCHEZ  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Ciudad Real.*

### Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente en individuos con enfermedad neoplásica, con una incidencia del 4-20% de los pacientes. Es un marcador de mal pronóstico y una de las causas principales de muerte al presentarse en estados avanzados de la neoplasia. Hay determinados factores predisponentes, o de riesgo, como la compresión del sistema venoso por el tumor; las inmovilizaciones, las intervenciones quirúrgicas, la quimioterapia y la permanencia de catéteres venosos centrales<sup>1</sup>. En la patogenia destacamos alteraciones en la activación de la coagulación, liberación de factores procoagulantes por el tumor (aumento fibrinógeno y de sus productos de degradación), reducción de la fibrinólisis asociada a inmovilización, compresión, vascular y trombocitosis. Todo ello está potenciado por circunstancias como la cirugía, los tratamientos de soporte y antineoplásicos<sup>2</sup>. Los pacientes oncológicos hospitalizados y los que reciben tratamiento activo son los que tienen mayor riesgo de ETV<sup>3</sup>. Las guías de la ACCP recomiendan realizar profilaxis de ETV en pacientes con procesos médicos que han de permanecer encamados, y destacan el cáncer y la quimio-

terapia como factores adicionales<sup>4</sup>. Así, la profilaxis antitrombótica (heparinas de bajo peso molecular [HBPM] o pentasacárido), solas o en combinación con medidas físicas, deben considerarse de forma sistemática en estos pacientes.

Los tipos de tumores que con más frecuencia se asocian a ETV son los de páncreas, cerebro, próstata, pulmón y colorrectal en varones, y mama, ovario y pulmón en mujeres (**tabla 1**)<sup>5</sup>; el riesgo es significativamente mayor en los afectados de metástasis y en los hospitalizados, con una frecuencia de 1/200 comparado con 1/1.000 de los pacientes hospitalizados en general<sup>6</sup>. El hecho incorporar alertas de profilaxis de ETV puede ayudar a mejorar u homogeneizar la variabilidad de la práctica clínica en cuanto a la prevención de la ETV, tal como muestran las diferencias entre el porcentaje de pacientes en riesgo, que según la ACCP se sitúa en el 35,6-72,6% según los países, pero sólo entre el 1,6 y el 84,2% recibía tromboprofilaxis, con más frecuencia en pacientes quirúrgicos (58, 5%) que en médicos (39,5%)<sup>7</sup>. En ese contexto, la guía PRETEMED permite homogeneizar la estratificación del riesgo<sup>8</sup>.

La tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados en servicios médicos se valora basándose en su grado de riesgo de ETV, el cual es mayor cuanto más factores de riesgo presenten (**tabla 2**).

### Estratificación del riesgo trombótico en pacientes con cáncer en un contexto médico

De los pacientes con neoplasia y ETV, el 60% presenta un cáncer localizado o una enfermedad metastásica limitada. Al margen de la cirugía, las situaciones que más incrementan el riesgo de ETV en pacientes con cáncer son las inmobilizaciones (sobre todo

Tabla 1. Cánceres con alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa<sup>5</sup>

Tumor	Odds ratio
Páncreas	7,8
Cerebro	7,6
Ovario	7,1
Hígado	6,5
Linfoma	6
Pulmón	5,5
Riñón	4,3
Mama	4

Tomada de Thodiyil et al<sup>5</sup>.

Tabla 2. Identificación de los pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa<sup>9</sup>

Característica	Puntuación
Cáncer	3
ETV previa	3
Hipercoagulabilidad	3
Cirugía mayor reciente	2
Edad avanzada	1
Obesidad	1
Reposo en cama	1
Tratamiento hormonal	1

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Riesgo de ETV y necesidad de tromboprofilaxis: puntuación  $\geq 4$

Tomada de Kucher et al<sup>9</sup>.

durante la hospitalización), la quimioterapia con o sin tratamiento hormonal adyuvante y la colocación de catéteres venosos centrales. Recientemente se ha desarrollado un modelo sencillo para predecir la ETV asociada a quimioterapia en el que se utilizan variables clínicas y analíticas basales (**tabla 3**).

Tabla 3. Modelo predictivo para la enfermedad tromboembólica venosa asociado a la quimioterapia<sup>3</sup>

Características del paciente	Puntuación de riesgo
Localización del cáncer: estómago, páncreas	2
Localización del cáncer: pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga urinaria, testículos	1
Recuento plaquetas > 350.000	1
Hemoglobina < 10 g/l o uso de eritropoyetina	1
Recuento de leucocitos > 11.000	1
Índice de masa corporal > 35	1

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

Los pacientes con puntuación de 0, tienen bajo riesgo de ETV, 1-2 riesgo intermedio y  $\geq 3$  riesgo alto inducido por la quimioterapia. Ningún estudio ha evaluado aún la influencia de la radioterapia en cuanto al riesgo de ETV.

Tomada de Khorana et al<sup>3</sup>.

## Métodos de profilaxis

Los enfermos deben recibir tromboprofilaxis por métodos mecánicos, farmacológicos o combinados. La duración y el tipo profilaxis dependen de la evaluación de los factores de riesgo (**tabla 4**)<sup>10</sup> de cada paciente y se basan en:

1. Métodos no farmacológicos o físicos: movilización temprana.
2. Métodos mecánicos (medias elásticas de compresión gradual y/o botas de compresión neumática intermitente, bomba pericia venosa).
3. Métodos farmacológicos:
  - Heparina no fraccionada (HNF; 5.000 U/2 veces al día).
  - HBPM: la estrategia recomienda la administración una vez al día de enoxaparina 40 mg, dalteparina 5.000 U (**tabla 5**)<sup>11</sup>.
  - Inhibidores directos del factor Xa: fondaparinux 2,5 mg.

Los pacientes se pueden beneficiar de prolongación de la tromboprofilaxis durante un mes más tras el alta<sup>12</sup>.

Tabla 4. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en los pacientes con neoplasias malignas<sup>10</sup>

### Factores relacionados con el paciente

- Edad avanzada
- Enfermedades concomitantes (obesidad, infección, neuropatía, neuropatía, tromboembolia arterial)
- Antecedentes de ETV
- Recuento de plaquetas elevado antes de la quimioterapia
- Mutaciones protrombóticas hereditarias

### Factores relacionados con el cáncer

- Localización primaria del cáncer (aparato digestivo, cerebro, pulmones, ginecológico, riñones, hematológico)
- Primeros 3-6 meses después del diagnóstico
- Presencia de enfermedad metastásica

### Factores relacionados con el tratamiento

- Cirugía mayor reciente
- Hospitalización actual
- Quimioterapia activa
- Tratamiento hormonal activo
- Tratamiento antiangiogénico actual o reciente (talidomida, lenalidomida, bevacizumab)
- Tratamiento actual con compuestos que estimulan la eritropoyesis
- Presencia de catéteres venosos centrales

Tomada de Lyman et al<sup>10</sup>.

## Recomendaciones de tromboprofilaxis

Pacientes con cáncer, hospitalizados, que estén encamados con una enfermedad médica aguda.

Pacientes que deben ser intervenidos, según valoración del riesgo. No se detectan diferencias en el tratamiento preventivo

Tabla 5. Dosificación de las heparinas de bajo peso molecular según la estratificación del riesgo<sup>11</sup>

	Riesgo bajo/moderado	Riesgo alto o muy alto
Dalteparina	2.500	5.000
Nadroparina	< 70 kg 3.000 > 70 kg 4.000	4.000
Bemiparina	2.500	3.500
Enoxaparina	4.000	4.000
Tinzaparina	3.500	4.500

Tomada de Otero Candellero et al<sup>11</sup>.

perioperatorio referido a HBPM o heparina no fraccionada (HNF) en cuanto a mortalidad o riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP) en dichos pacientes, según un metaanálisis<sup>13</sup>.

No está justificada la tromboprofilaxis en pacientes no hospitalizados, salvo los que reciban talidomida o lenalidomida + quimioterapia o dexametasona.

No está justificada tampoco en pacientes con catéter, HBPM y anticoagulantes orales (ACO)<sup>11</sup>. En un estudio en el que se comparó el uso profiláctico de warfarina con el no uso no se demostraron diferencias en cuanto a la reducción en síntomas relacionados con el catéter<sup>14</sup>.

### Uso de filtros de vena cava

No se recomienda filtros vena cava, fuera de las guías de recomendación habituales (anticoagulación contraindicada, ETV recurrente a pesar de tratamiento adecuado), cuando pueden soportar anticoagulantes o con riesgo bajo de hemorragia<sup>15</sup>.

## Resumen ACCP (8.ª edición, 2008)

### Cuestiones previas

El desarrollo de ETV en pacientes con cáncer se asocia a reducción de la supervivencia. El riesgo varía con el tipo de cáncer y su extensión. La tromboprofilaxis es importante no sólo por el riesgo alto de ETV, si no por la dificultad del diagnóstico de la ETV, con más riesgo de hemorragia<sup>16</sup>.

En la cirugía general, la dalteparina fue más eficaz en dosis de 5.000 que de 2.500 U. En el subgrupo en el que se realizó cirugía general, en el estudio PEGASUS, fondaparinux se asoció a una reducción significativa del riesgo comparado con dalteparina, aunque debe confirmarse con un ensayo específico<sup>17</sup>. En todos los pacientes en los que se realiza cirugía mayor –laparotomía, laparoscopia o toracotomía más de 30 min– debe realizarse tromboprofilaxis farmacológica con HNF o HBPM, iniciándose en el preoperatorio o postoperatorio inmediato, salvo contraindicación o riesgo alto de hemorragia o hemorragia activa, y pueden añadirse métodos mecánicos. Se debe mantener un mínimo de 7-10 días. Ensayos clínicos indican que continuar 3 semanas tras alta hospitalaria reduce un 60% el riesgo de TVP<sup>18</sup>.

Los tratamientos no quirúrgicos del cáncer también aumentan el riesgo de ETV. La manipulación hormonal incrementa el riesgo de trombosis<sup>19</sup> en mujeres, con un aumento del riesgo de 2-5 veces tras la administración de tamoxifeno, y éste es aún mayor en posmenopáusicas y si se combina con quimioterapia. El uso de astranzol o exemestane tienen la mitad de riesgo que tamoxifeno. Talidomida y lenalidomida, también asociados a un aumento de riesgo, comportan un uso preventivo de HBPM o aspirina. En un metaanálisis de 35 ensayos, el tratamiento con eritropoyetina o darbepoeti-

na aumentó el riesgo de eventos de ETV un 67%, en comparación con la ausencia de ese tratamiento, y disminuyó la supervivencia<sup>20</sup>.

La presencia de catéter venoso central predispone a sepsis y TVP de la extremidad superior<sup>21</sup>. En un estudio con una dosis fija de warfarina de 1 mg/día se redujo de forma drástica la progresión a TVP venográficamente comprobada a 90 días<sup>22</sup>. No obstante, en ensayos posteriores no se confirmó lo anterior; al no compararlo con ninguna tromboprofilaxis y, sin embargo, el aumento de la dosis se relacionó con un incremento no asumible de hemorragia<sup>23</sup>. No obstante, en un estudio aleatorizado se indica que 100 U/kg/día o una cuarta parte de la dosis de la terapéutica habitual, a través del catéter o la solución salina durante la estancia hospitalaria, durante 24 días, redujo la TVP y la infección, sin incrementar el tiempo de protrombina parcial activado (TTPA) y reducir las plaquetas<sup>24</sup>. El riesgo sintomático de ETV del 2-4% es bajo para recomendar la tromboprofilaxis de manera sistemática. Así pues, como hay polémica respecto a la dosis baja de warfarina o HBPM, no puede recomendarse a los pacientes con cáncer.

En varios estudios se ha evaluado el papel de la anticoagulación en la prevención de ETV y/o muerte en pacientes con cáncer sin otro factor o indicación<sup>25</sup>. En un ensayo específico realizado durante el tratamiento con quimioterapia en mujeres con metástasis de mama con dosis baja de warfarina (INR 1,3-1,9) o placebo se observó que la warfarina reducía la incidencia de ETV en comparación con placebo (el 4,4 al 0,7%;  $p = 0,03$ ) sin un incremento del riesgo de hemorragia<sup>26</sup>. Sin embargo, en el Fragmin Advanced Malignan Outcome Study referido a pacientes con cáncer avanzado, en los tratados con dalteparina 5.000 en 2 dosis o placebo durante un año, la proporción de ETV no varió (5,3-2,4%), pero la supervivencia mejoró en los de mejor esperanza de vida. No se considera la tromboprofilaxis para pacien-

Tabla 6. Grados de recomendación ACCP

Calidad metodológica del ensayo clínico aleatorizado

1A: alta calidad

2B: moderada calidad

3C: baja calidad. También pertenecen a esta categoría los estudios observacionales (si bien pueden mejorar la calidad, si los efectos del tratamiento son prolongados)

– Se disminuye de calidad como resultado de un diseño deficiente de los ensayos clínicos aleatorizados, imprecisión, inconsistencia de resultados, resultados indirectos o por la alta probabilidad de sesgos

Grados de recomendación:

Grado 1: recomendación fuerte que puede ser aplicada a la mayoría de pacientes

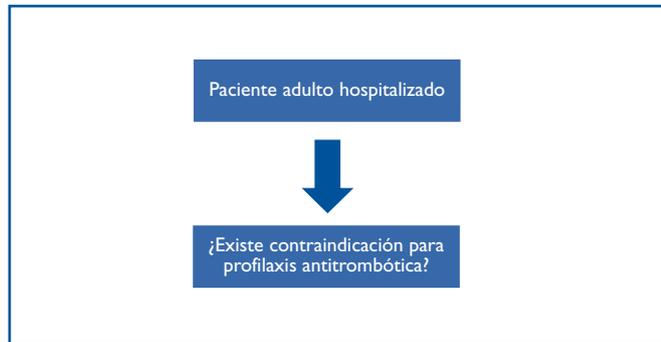
Grado 2: recomendación débil; requiere una aplicación más juiciosa y la consideración de los valores y las preferencias de los pacientes

tes ambulatorios de forma sistemática y se requieren nuevos estudios<sup>27</sup>.

La ACCP (8.<sup>a</sup> ed.)<sup>4</sup> recomienda para la atromboprofilaxis venosa (tabla 6):

1. Métodos mecánicos en pacientes con riesgo alto de sangrado, o como coadyuvante a tromboprofilaxis venosa (2A):
2. Profilaxis con HBPM, heparina fraccionada o fondaparinux para:
  - Pacientes en los que se realiza un procedimiento quirúrgico: tromboprofilaxis sistemática apropiada al tipo de cirugía (1A).

Figura 1. Propuesta de algoritmo profilaxis antitrombótica en el cáncer.



- Pacientes ingresados en el hospital con una enfermedad médica aguda, encamados: tromboprofilaxis sistemática (IA).
- Para pacientes con catéter venoso central (permanente), no se recomienda de forma sistemática ninguna de las siguientes 2 opciones: HBPM o warfarina en dosis baja (IB).
- Para pacientes que reciben quimioterapia o tratamiento hormonal, se recomienda tromboprofilaxis sistemática para prevención primaria de ETV (IC).
- Para pacientes con cáncer no se recomienda la tromboprofilaxis con el objetivo de mejorar supervivencia (IB).

Al estar la tromboprofilaxis infrautilizada puede ser útil disponer de un algoritmo rápido (**fig. 1**). La prevención de la ETV es importante no sólo por tener un riesgo alto, si no por ser más difícil de diagnosticar la ETV en los pacientes oncológicos, ya que el tratamiento es menos eficaz y se asocia a complicaciones sangrantes con más frecuencia. Los pacientes en los que se realiza

cirugía deben recibir tromboprofilaxis agresiva. Los pacientes encamados por un proceso médico agudo también deben recibir tromboprofilaxis. También sería adecuado para pacientes en cuidados paliativos al mejorar de su calidad de vida<sup>28</sup>.

## Bibliografía

1. López Pedrera C, Barbarroja N, Velasco F. Patogenia de la trombosis asociada a enfermedades neoplásicas. Implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:190-6.
2. Lip GYH, Chin BSP, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol*. 2002;3:27-34.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:632-4.
4. Geerts W, Bergqvist D, Graham FP, Heit JA, Samama MM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest*. 2008;133:S381-453.
5. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost*. 2002;87:1076-7.
6. Blom JW, Wanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, Van del Meer FJ, Rpsendaal FR. Incidence of venous thrombosis in large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:529-35.
7. Cohe AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371:387-94.
8. Calderon E, Rivero L, Gutierrez S, Medrano FJ. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa: ¿una asignatura pendiente? *Farm Hosp*. 2008;32:259-60.
9. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Souknnikov B, Goldhaber SZ. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005;352:969-77.

10. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5490-505.
11. Otero Candelerio R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:160-9.
12. Prandoni P, Michel M. Estratificación del riesgo y tromboprofilaxis venosa en pacientes hospitalizados en servicios médicos y oncológicos. *Br J Haematol.* 2008;141:587-97.
13. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Sempes 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.
14. Young AM, Billingham LC, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): a open-label randomized trial. *Lancet.* 2009;373:567-74.
15. Singh P, Lai HM, Lemer RG, Chugh T, Aronow WS. Guidelines and the use of inferior vena cava filters: a review of an institutional experience. *J Thromb Haemost.* 2009;7:65-71.
16. Agnelli G, Bolis G, Capussoti L, et al. A clinical outcome based prospective study on venous thrombembolism after cancer surgery: The ARISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243:89-95.
17. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. 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.
18. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2384-90.
19. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:529-35.
20. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietin and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:708-14.
21. Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Haemost.* 1999;25:147-55.
22. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med.* 1990;112:423-8.
23. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:4063-9.
24. Abdelkefi A, Ben Othman T, Kammoum L, et al. Prevention of central venous line-related heparin, in patients with haemato-oncological disease: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2004;92:645-61.
25. Lazo-Langer A, Goss GD, Spaans JN, et al. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2007;5:729-37.
26. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet.* 1994;343:886-9.
27. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study (FAMOUS). *J Clin Oncol.* 2005;23:2130-5.
28. Noble SI, Nelson A, Turner C, et al. Acceptability of low molecular weight heparin thromboprophylaxis for inpatients receiving palliative care: qualitative study. *BMJ.* 2006;332:577-80.

# CAPÍTULO X

## Valoración de neoplasia oculta en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

---

RAMÓN RABUÑAL REY Y RAFAEL MONTE SECADES  
*Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo.*

La relación entre enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y cáncer es conocida desde antiguo, y su mecanismo fue descrito por Virchow hace más de un siglo, a partir de la tríada compuesta por el estado protrombótico inducido por el tumor; lesión vascular y estasis sanguínea<sup>1</sup>. Recientemente se ha observado, en un registro prospectivo multicéntrico que incluía a 5.451 pacientes consecutivos con trombosis venosa profunda (TVP), que el cáncer era una de las comorbilidades más frecuentes y estaba presente en el 32% de los casos<sup>2</sup>.

Aunque la mayor parte de las ETV sobrevienen en fases avanzadas de la enfermedad neoplásica, se ha descrito asimismo un riesgo superior de ser diagnosticado de cáncer tanto tras una tromboembolia pulmonar (TEP)<sup>3</sup> como tras una TVP<sup>4</sup>, hecho que ha sido ratificado con posterioridad en estudios poblacionales<sup>5</sup>. Este riesgo es sustancialmente mayor en los primeros 6 meses tras el diagnóstico de ETV<sup>6</sup>, lo que indica que el cáncer está ya presente en ese momento. Asimismo, los cánceres diagnosticados en el primer año de seguimiento tras una ETV presentan extensión local en el 25% de los casos y metástasis hasta en un 40%<sup>7</sup>.

Por lo tanto, sería deseable poder identificar a los pacientes con ETV que presentan una neoplasia subyacente con el fin de alcanzar un diagnóstico temprano y así mejorar las posibilidades de tratamiento. En este sentido, en varios estudios se ha analizado la incidencia de cáncer en pacientes con ETV idiopática, usando como grupo control a sujetos con ETV secundaria a un factor de riesgo conocido, ya que tienen la misma enfermedad y tratamiento, donde la única diferencia entre los grupos sería el posible factor etiológico oculto (**tabla 1**)<sup>8-19</sup>. Estos estudios son dispares en sus características, con diferentes criterios de inclusión, variabilidad en la definición de ETV secundaria y distintos períodos de seguimiento, pero en prácticamente todos se aprecia un incremento entre 3 y 9 veces del riesgo de presentar un cáncer para los pacientes con ETV idiopática.

Hay algunas variables clínicas que nos permiten predecir cuáles son los pacientes con ETV idiopática con más probabilidad de presentar un cáncer subyacente. Se han descrito diferencias en relación con la edad, con una mayor incidencia en pacientes ancianos<sup>8,20</sup> y, en consecuencia, la ausencia de cáncer en los pacientes más jóvenes<sup>21</sup>. Asimismo, se ha observado una mayor incidencia en casos de trombosis recurrente<sup>10,13</sup> o bilateral<sup>17,21</sup>, llegando en este último caso a estar presente en el 45% de los pacientes<sup>22</sup>. Finalmente, la frecuencia de cáncer se duplica en la TVP idiopática de extremidades superiores, de forma que una cuarta parte de estos pacientes presenta una neoplasia local, en la mayoría de los casos, cáncer de pulmón o linfoma<sup>23</sup>.

Con el fin de descartar la presencia de cáncer ante un caso de ETV se han propuesto diversas intervenciones: desde un enfoque básico que incluye anamnesis, exploración física, hemograma, bioquímica, radiografía de tórax y seguimiento posterior mínimo de 6 meses<sup>10,15,24</sup> hasta evaluaciones más exhaustivas mediante

marcadores tumorales<sup>25</sup>, ecografía<sup>26</sup> o tomografía computarizada (TC) abdominal y endoscopia digestiva alta y baja<sup>11,12</sup>. Los resultados de estas aproximaciones han sido contradictorios. Por un lado, la neoplasia causante puede afectar virtualmente a cualquier órgano o sistema<sup>27</sup>, lo que iría en contra de un estudio limitado, pero, por otra parte, la realización de estudios extensivos, además de problemas relativos al coste, darán lugar a falsos positivos, con la consiguiente escalada diagnóstica y la subsiguiente morbilidad. Otro factor que cabe tener en cuenta es la valoración del posible beneficio que se espera obtener, ya que se ha observado que los tumores diagnosticados en el año siguiente a un episodio de ETV presentan estadios avanzados y menor supervivencia<sup>28</sup>.

Recientemente se han publicado 2 estudios que aportan luz sobre este campo. En una cohorte prospectiva<sup>29</sup> de 830 pacientes con ETV sin evidencia de cáncer en el estudio básico inicial, se practicó una evaluación limitada que incluía ecografía abdominal, antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno prostático específico (PSA) en varones y CA-125 en mujeres, y posteriormente, seguimiento durante un año. Con la evaluación limitada inicial se consiguieron diagnosticar 13 neoplasias, que suponen el 48% de las encontradas al final del seguimiento, con un elevado porcentaje diagnosticadas en estadios tempranos (61%). Los factores independientes que se asociaron al diagnóstico de neoplasia en este estudio fueron la edad mayor de 70 años y la ETV idiopática.

El segundo estudio<sup>30</sup> es un ensayo multicéntrico en pacientes con ETV sin cáncer en el momento del diagnóstico que fueron aleatorizados en 2 grupos: uno de cribado intensivo que incluía ecografía y TC abdominopélvica, gastroscopia, colonoscopia, CEA, CA-125, alfafetoproteína, PSA en varones y mamografía y test de Papanicolaou en mujeres, y un grupo control al que no se realizaron estudios adicionales fuera de la práctica clínica habitual. Por proble-

Tabla 1. Estudios que valoran la incidencia de cáncer oculto en pacientes con ETV según la etiología

Estudio	Tipo ETV	Cribado realizado	Seguimiento (meses)	Idiopática		Secundaria		
				N.º pacientes/ N.º cáncer	% cáncer	N.º pacientes/ N.º cáncer	% cáncer	
Aderka, 1986	Prospectivo	TVP	Básico + SOH	42	35/12	34	48/2	4
Monreal, 1988	Prospectivo	TVP		12	21/8	38	83/1	1
Monreal, 1991	Prospectivo	TVP	Básico + LDH + CEA + ECO + TC + Gastroscopia	15	31/7	23	82/5	6
Prandoni, 1992	Prospectivo	TVP	Básico	24	145/11	8	105/2	2
Monreal, 1993	Prospectivo	EP	Básico + LDH + CEA + ECO + Gastroscopia	18	27/6	22	51/3	6
Bastounis, 1996	Prospectivo	TVP	Básico + CEA + PTG + TC	24	86/21	24	207/8	4
Ahmed, 1996	Retrospectivo	TVP		12	113/3	3	83/0	0
Monreal, 1997	Retrospectivo	EP/TVP	Básico + LDH + CEA + PSA + PTG + TC	36	105/13	12	569/10	2
Achkar, 1997	Prospectivo		Básico + CEA + PSA + TC + Mamografía		78/13	17	154/5	3
Rance, 1997	Retrospectivo	TVP			279/18	6	530/8	2
Hettiarachchi, 1998	Prospectivo	TVP	Básico	6	137/10	7	189/3	2
Rajan, 1998	Retrospectivo	TVP		12	152/13	9	112/8	7
Oktar 2007	Prospectivo	TVP	Básico + PSA + ECO	24	126/10	8	121/0	0
<b>Total</b>					<b>1.335/145</b>	<b>11</b>	<b>2.334/55</b>	<b>2</b>

Estudio realizado:

Básico: anamnesis, exploración física, hemograma, coagulación, bioquímica con función hepática y CEA; antígeno carcinoembrionario; ECO: ecografía abdominal; ETV: enfermedad tromboembólica heces; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda.

renal, sedimento de orina y radiografía de tórax.

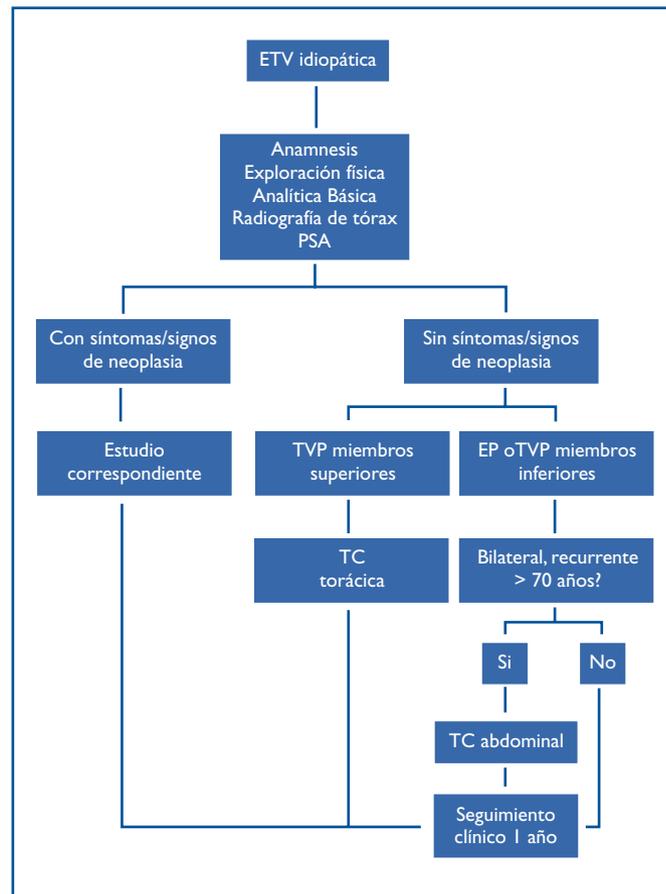
venosa; PSA: antígeno prostático específico; PTG: electroforesis de proteínas; SOH: sangre oculta en

mas metodológicos no se consiguió alcanzar la cifra propuesta de 1.000 pacientes, lo que limita la interpretación de los resultados. Finalmente, se evaluó a 201 pacientes. En el grupo de cribado intensivo se examinó a 99 pacientes, consiguiéndose diagnosticar 14 neoplasias con una demora media de un mes, mientras que en el grupo control, compuesto por 102 pacientes, se diagnosticaron 10 neoplasias, con una demora media de 11,6 meses. Aunque las neoplasias del grupo de cribado intensivo presentaban estadios más precoces (9/14 frente a 2/10 se clasificaron como estadio T1-2, N0, M0), no se demostraron diferencias de mortalidad en ambos grupos tras un seguimiento de 24 meses.

Sobre este segundo estudio se realizó posteriormente un análisis de decisión que indica que una estrategia basada en una TC abdominopélvica, citología de esputo y mamografía puede tener una buena relación coste-efectividad<sup>31</sup>. En este sentido, la mayor disponibilidad de modernos aparatos multidetector que permiten realizar exploraciones más rápidas y precisas podría suponer un avance considerable, tanto para el diagnóstico de cáncer, como para la evaluación de la extensión de la trombosis<sup>32</sup>.

En conclusión, las pruebas científicas disponibles muestran que debemos intentar excluir la presencia de una neoplasia oculta en los pacientes con ETV idiopática. En el caso de embolia pulmonar o TVP de extremidades inferiores, debe realizarse un estudio limitado que incluya una exhaustiva anamnesis y exploración física, una analítica con hemograma, velocidad de sedimentación globular, bioquímica hepática, renal y sedimento de orina, y una radiografía de tórax; en el caso de los varones se añadirá un PSA. La utilidad de otros marcadores tumorales es controvertida. En casos de sospecha clínica elevada consideramos que la TC abdominopélvica sería la prueba de elección, ya que permite valorar correctamente el retroperitoneo a la vez que proporciona

Figura 1. Algoritmo diagnóstico propuesto para la búsqueda de neoplasia oculta en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV).



EP: embolia pulmonar; PSA: antígeno prostático específico; TC: tomografía computarizada; TVP: trombosis venosa profunda.

información sobre vísceras huecas, y también sobre la extensión de la trombosis. En la trombosis venosa profunda de miembros superiores debe realizarse una TC torácica. Asimismo, es imprescindible en todos los casos realizar un seguimiento clínico prolongado de al menos un año (**fig. 1**).

## Bibliografía

- Prandoni P, Piccioli A. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Frontiers Biosci.* 1997;2:12-21.
- Goldhaber SZ, Tapson VF; DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol.* 2004;93:259-62.
- Gore JM, Appelbaum JS, Greene HL, Dexter L, Dalen JE. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1982;96:556-60.
- Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, Anderson FA Jr, Greene HL, Wheeler HB, Dalen JE. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 1987;147:251-3.
- Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet.* 1998;351:1077-80.
- Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ.* 1994;308:891-4.
- Sørensen HT, Møllekjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1998;338:1169-73.
- Aderka D, Brown A, Zelikovski A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer.* 1986;57:1846-9.
- Monreal M, Salvador R, Soriano V, Sabria M. Cancer and deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 1988;148:485.
- Prandoni P, Lensing AVW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992;327:1128-33.
- Monreal M, Lafoz E, Casals A, Inaraja L, Montserrat E, Callejas JM, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer.* 1991;67:541-5.
- Monreal M, Casals A, Boix J, Olazabal A, Montserrat E, Mundo MR. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. A prospective study. *Chest.* 1993;103:816-9.
- Ahmed Z, Mohyuddin Z. Deep vein thrombosis as a predictor of cancer. *Angiology.* 1996;47:261-5.
- Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Makri GG, Alexiou D, Papalambros EL. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: a prospective study. *J Intern Med.* 1996;239:153-6.
- Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, Buller HR, Prandoni P. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer.* 1998;83:180-5.
- Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost.* 1997;78:1316-8.
- Rance A, Emmerich J, Guedj C, Fiessinger JN. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1997;350:1448-9.
- Rajan R, Levine M, Gent M, Hirsh J, Geerts W, Skingley P, et al. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study. *Thromb Haemost.* 1998;79:19-22.
- Oktar GL, Ergul EG, Kiziltepe U. Occult malignancy in patients with venous thromboembolism: risk indicators and a diagnostic screening strategy. *Phlebology.* 2007;22:75-9.
- Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Román P, Sánchez R, Tiberio G, and the RIETE Investigators. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer. Findings from the RIETE. *J Thromb Haemost.* 2008;6:251-5.
- Subira M, Mateo J, Souto JC, Altes A, Fontcuberta J. Lack of association between venous thrombosis and subsequent malignancy in a retrospective cohort study in young patients. *Am J Hematol.* 1999;60:181-4.
- Bura A, Cailleux N, Bienvenu B, Leger P, Bissery A, Boccalon H, et al. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *J Thromb Haemost.* 2004;2:441-4.

23. Girolami A, Prandoni P, Zanon E, Bagatella P, Girolami B. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999; 10:455-7.
24. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:785-93.
25. Enguidanos MJ, Todoli JA, Saro E, Salvador G, Villar J, Gómez-Biedma S, et al. Utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de neoplasia asociada a trombosis venosa profunda idiopática. *An Med Interna*. 2002; 19:561-6.
26. Netzer P, Binek J, Hammer B, Schmassmann A. Utility of abdominal sonography in patients with idiopathic deep vein thrombosis. *J Clin Ultrasound*. 1999;27:177-81.
27. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 2005;165:1782-7.
28. Sørensen HT, Møllerkjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846-50.
29. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2: 876-81.
30. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al; SOMIT Investigators Group. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004;2:884-9.
31. DI Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2391-6.
32. Bierry G, Holl N, Kellner F, Riehm S, Roedlich MN, Greget M, et al. Venous thromboembolism and occult malignancy: simultaneous detection during pulmonary CT angiography with CT venography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:885-9.

## CAPÍTULO XI

### Tratamiento de la embolia pulmonar aguda

FRANCISCO GABRIEL BOTELLA<sup>a</sup>, MANUEL LABIÓS GÓMEZ<sup>a</sup>  
Y MARCIAL MARTÍNEZ SILVESTRE<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

<sup>b</sup>Unidad de Citometría de Flujo. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

#### Tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda

La presentación de la tromboembolia pulmonar (TEP) varía desde un pequeño émbolo periférico a una TEP masiva. Por tanto, es fundamental identificar de forma temprana, mientras la presión arterial sistémica esté preservada, a los pacientes con un alto riesgo de desarrollar episodios clínicos adversos antes de que presenten un shock cardiogénico o una parada cardíaca. Por todo ello, la estratificación del riesgo en los pacientes con TEP ha adquirido una gran relevancia en los últimos años, puesto que la utilización adecuada de los métodos diagnósticos actualmente disponibles nos permite identificar a un porcentaje elevado de este tipo de pacientes, clasificarlos, evaluarlos e iniciar sin demora el tratamiento más adecuado, ya sea la anticoagulación convencional, la trombólisis o la embolectomía<sup>1</sup>.

## Estratificación del riesgo en la tromboembolia pulmonar

### TEP de alto riesgo<sup>2</sup>

Los pacientes con sospecha clínica fundada de TEP, en situación de shock cardiogénico o hipotensión mantenida (presión arterial sistólica < 90 mmHg, o un descenso de 40 mmHg durante al menos 15 min), tienen una tasa de mortalidad hospitalaria próxima al 30%. La heparina no fraccionada (HNF) intravenosa (i.v.) es el tratamiento inicial de elección. Una vez confirmado el diagnóstico, se iniciará la trombólisis, a menos que haya una contraindicación absoluta para su administración. Si la hubiera o si, a pesar de administrarse, no mejorase el estado hemodinámico del paciente, debe realizarse una embolectomía quirúrgica. En el caso de que no dispongamos de esta técnica, debe considerarse la extracción o la fragmentación mediante catéter, si bien es verdad, que la seguridad y la eficacia de este tipo de intervención no se han podido documentar adecuadamente. En la actualidad no disponemos de información contrastada para recomendar la utilización de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o el fondaparinux en estos enfermos.

### TEP de riesgo medio<sup>2</sup>

Define a todos los pacientes hemodinámicamente estables pero que tienen disfunción ventricular derecha y/o afectación miocárdica (elevación de troponinas y péptido natriurético). La información disponible en la actualidad indica que la relación riesgo/beneficio de la trombólisis puede ser favorable en pacientes seleccionados, en particular en aquéllos sin riesgo elevado de hemorragia.

### TEP de bajo riesgo<sup>2</sup>

Define a todos los pacientes hemodinámicamente estables, sin factores de riesgo conocidos y sin disfunción ventricular derecha y/o afectación miocárdica. El tratamiento de elección recomendado en la actualidad en la fase aguda es una HBPM o el fondaparinux. En ningún caso se recomienda la trombólisis.

## Tratamiento

### Anticoagulación

La anticoagulación desempeña un papel esencial en el tratamiento de la TEP. Su objetivo principal es prevenir tanto la muerte como la aparición de episodios tromboembólicos recurrentes, con una tasa aceptable de complicaciones hemorrágicas. Una vez confirmada objetivamente la TEP, puede administrarse tanto HNF i.v. como HBPM o fondaparinux. Estos 2 últimos se administrarán por vía subcutánea (s.c.). Hay que tener siempre presente que en todos los pacientes en los que haya una sospecha clínica elevada de TEP se recomienda iniciar la anticoagulación inmediatamente, mientras esperamos los resultados de las pruebas diagnósticas, dada la elevada tasa de mortalidad que presentan estos enfermos si no se tratan de forma temprana<sup>2,3</sup>.

En los pacientes con una TEP aguda confirmada, debe iniciarse la administración simultánea de anticoagulantes orales (AO) con las HNF, HBPM o fondaparinux desde el primer día, siempre que las condiciones del paciente lo permitan, en vez de retrasar su inicio.

Si se opta por una HNF i.v., se recomienda utilizar un bolo inicial de 80 U/kg o 5.000 U, seguido, inicialmente, de una infusión

Tabla 1. Ajuste de la dosis de heparina no fraccionada intravenosa según el tiempo parcial de tromboplastina activado

TTPA	Segundos (ratio)	Cambio de dosis U/kg/h
<35	1,2	+4
35-45	1,2-1,5	+2
46-70	1,5-2,3	0
71-90	2,3-3	-2
> 90	> 3	Suspender administración durante 1 h y después reducirla 3 U/kg/h

TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activado.

\*Repetir el TTPA cada 6 h en las primeras 24 h. Si permanece 46-70 s después de 24 h, realizar una determinación diaria. Si el TTPA está fuera del intervalo terapéutico a las 24 h de iniciar el tratamiento, continuar realizando determinaciones cada 6 h hasta alcanzar un intervalo de 46-70 s. Una vez alcanzado éste en 2 medidas consecutivas después de 24 h, realizar una única determinación diaria matutina.

continua de 18 U/kg/h, con ajustes de dosis para alcanzar y mantener un tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) entre 1,5 y 2,5 el tiempo control, y que se corresponde con una concentración plasmática de heparina de 0,3-0,7 U/ml de actividad anti-Xa (tabla 1).

El TTPA no es un marcador perfecto para medir la intensidad del efecto anticoagulante de la heparina. En consecuencia, no es necesario incrementar la tasa de infusión por encima de 1.667 U/h, lo que se corresponde con una concentración plasmática de heparina de al menos 0,35 U/ml, incluso si el TTPA está por debajo del intervalo terapéutico<sup>3</sup>.

En los pacientes con TEP aguda e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), en aquéllos con alto riesgo

de sangrado, en las TEP masivas o en los que se considere la posibilidad de realizar una trombólisis, se recomienda la HNF i.v. manteniendo un TTPA 1,5-2,5 veces el tiempo control, además de que su efecto anticoagulante puede ser fácilmente revertido en un momento dado<sup>4</sup>.

En la actualidad hay información suficiente para afirmar que las HBPM son tan eficaces y seguras como las HNF en el tratamiento de la TEP. Sin embargo, no se recomienda su empleo en pacientes con TEP de alto riesgo hemodinámicamente inestables. Aunque los grados de actividad del antifactor Xa (anti-Xa) no se realizan de manera sistemática en los pacientes tratados con HBPM, se aconseja efectuarlos tanto en los enfermos con insuficiencia renal como en las embarazadas. En los 2 casos, la determinación del anti-Xa debe realizarse 4 h después de la inyección matutina de HBPM, momento en el que se encuentra en su nivel más elevado. Cifras de 0,6-1 U/ml indican que la heparina debe administrarse cada 12 h. Por el contrario, si sus valores están en 1-2 U/ml debe administrarse cada 24 h. En cualquier caso, estas recomendaciones no están, todavía, suficientemente contrastadas<sup>4</sup>.

El fondaparinux, un inhibidor selectivo del factor Xa, administrado por vía s.c. no necesita control de ningún tipo, por lo que es una valiosa alternativa a las HBPM. Su semivida es de 15-20 h, lo que permite su administración cada 24 h. Todos los ensayos realizados hasta el momento muestran que las tasas de recurrencias tromboembólicas y de hemorragias mayores son similares a las producidas por las HNF i.v. Al contrario que las heparinas, no provocan trombocitopenia, por lo tanto, no necesitan de control plaquetario. Están contraindicadas en la insuficiencia renal grave (aclaramientos de creatinina < 20 ml/min)<sup>5</sup>.

La anticoagulación, ya sea con HNF, HBPM o con fondaparinux, debe continuarse durante al menos 5 días, o hasta que el INR (International Normalized Ratio) sea  $\geq 2$ , por lo menos en 2 días consecutivos. A partir de ese momento debe suprimirse el tratamiento con heparina<sup>2</sup>.

No hay ninguna prueba científica respecto al beneficio de la inmovilización sobre el resultado clínico en los pacientes con TEP<sup>6</sup>. Actualmente no se aconseja el tratamiento ambulatorio de los pacientes con TEP, puesto que los resultados obtenidos se basan en estudios no aleatorizados, además de que las características de nuestro sistema sanitario no lo hacen aconsejable. Es probable que este tipo de tratamiento pueda realizarse en pacientes muy seleccionados con TEP de bajo riesgo<sup>2</sup>.

Es posible que, en un futuro inmediato, los AO reemplacen a los agentes parenterales en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Un número de nuevos fármacos, en particular los inhibidores de los factores Xa y IIb, que no requieren control, están actualmente bajo evaluación clínica<sup>2</sup>. En la **tabla 2** recogemos los regímenes subcutáneos de las HBPM y fondaparinux aprobados para el tratamiento de la TEP. Otras HBPM aprobadas para el tratamiento de la trombosis venosa profunda son empleadas también en la TEP.

En resumen, la anticoagulación con HNF, HBPM o fondaparinux debe iniciarse sin pérdida de tiempo, tanto en los pacientes con una TEP confirmada como en aquellos con probabilidad clínica media o alta de presentarla, en espera de un diagnóstico objetivo. Excepto para los pacientes con alto riesgo de sangrado y aquéllos con insuficiencia renal grave, se aconseja iniciar el tratamiento con HBPM o fondaparinux, en lugar de las HNF.

*Tabla 2. Heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux aprobados para el tratamiento de la embolia pulmonar*

Fármaco	Dosis	Intervalos
Enoxaparina	1 mg/kg	Cada 12 h
	1,5 mg/kg	Cada 24 h
Tinzaparina	175 U/kg	Cada 24 h
Fondaparinux	5 mg (peso < 50 kg)	Cada 24 h
	7 mg (peso 50-100 kg)	
	10 mg (peso > 100 kg)	

*Tabla 3. Regímenes trombolíticos aprobados para el tratamiento de la embolia pulmonar*

Fármaco	Administración
Estreptocinasas	250.000 U en 30 min, seguidas de 100.000 U/h x 12-24 h Régimen acelerado: 1,5 millones de U en 2 h
Urocinasa	4.400 U en 10 min, seguidas de 4.400 U/kg/h x 12-24 h Régimen acelerado: 3 millones de U en 2 h
rt-PA	100 mg en 2 h Régimen acelerado: 0,6 mg/kg en 15 min (dosis máxima de 50 mg)

### Trombólisis

Los regímenes trombolíticos aprobados para el tratamiento de la TEP son la estreptocinasas, la urocinasa y la forma recombinante del activador tisular del plasminógeno (rt-PA) (**tabla 3**). Todos ellos incrementan las concentraciones de plasmina y, por

tanto, la lisis directa del trombo intravascular. Ninguna de ellas, a excepción de esta última, puede administrarse de manera simultánea con heparina. El mayor beneficio terapéutico se obtiene cuando se administran dentro de las primeras 48 h, aunque pueden ser útiles hasta 14 días después de la aparición de los primeros síntomas clínicos. Sin embargo, una semana y un mes después del tratamiento, los cambios en la gravedad de la obstrucción vascular y la reversión de la disfunción ventricular derecha no difieren de los obtenidos con el tratamiento con heparina. Su mayor desventaja, comparada con esta última, estriba en su mayor precio y en un significativo aumento de sus complicaciones hemorrágicas. La incidencia de hemorragias intracraneales en pacientes con TEP tratados con alteplasa es del 2,1%, y del 0,2% en los que reciben heparina<sup>24</sup>.

Para la mayoría de los pacientes con TEP no está indicada la trombólisis. Sin embargo, su administración está recomendada en todos los enfermos con signos de compromiso hemodinámico, a menos que haya contraindicaciones mayores como consecuencia del riesgo hemorrágico. Se aconseja administrarla a través de una vía periférica en vez de su infusión directa mediante un catéter colocado en la arteria pulmonar, puesto que no ha demostrado ninguna ventaja respecto a aquélla, además de incrementar el riesgo de hemorragia en el lugar de la punción. Por último, son más aconsejables las pautas de infusión cortas de 2 h que las prolongadas de 24 h, al evitar, dentro de lo posible, los efectos secundarios de su administración prolongada. En la **tabla 4** recogemos las contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico<sup>7</sup>.

En resumen, la trombólisis es el tratamiento recomendado en los pacientes con TEP de alto riesgo, con shock cardiogénico y/o hipotensión arterial persistente. No está recomendada para los pacientes de bajo riesgo.

Tabla 4. Contraindicaciones del tratamiento trombolítico

**Contraindicaciones absolutas**

- Historia previa de infarto cerebral hemorrágico o de etiología no conocida
- Infartos cerebrales isquémicos en los últimos 6 meses
- Neoplasia cerebral o enfermedad del sistema nervioso central
- Cirugía y traumatismos mayores, así como traumatismos craneales en las últimas 3 semanas
- Hemorragia gastrointestinal en los últimos 30 días
- Sangrado activo (no menstruación) o diatesis hemorrágica conocida

**Contraindicaciones relativas**

- Accidentes isquémicos cerebrales en los últimos 6 meses
- Tratamiento oral anticoagulante
- Embarazo o hasta una semana posparto
- Punciones que no necesiten compresión
- Hipertensión arterial refractaria (presión arterial sistólica > 180 mmHg)
- Enfermedad hepática avanzada
- Endocarditis infecciosa

*\*Contraindicaciones consideradas absolutas en un infarto agudo de miocardio, como el antecedente de una cirugía mayor en las 3 semanas precedentes, o una hemorragia gastrointestinal en los últimos 30 días, podrían convertirse en relativas, si el paciente presenta una embolia pulmonar con amenaza de muerte inminente.*

**Embolectomía pulmonar quirúrgica**

En pacientes comprometidos y muy seleccionados, en los que no puede administrarse una trombólisis debido al riesgo de hemorragia o cuyo estado crítico no permita el tiempo suficiente para que sea eficaz, se recomienda la embolectomía pulmonar, si se dispone de un servicio de cirugía cardíaca, y con la experiencia adecuada.

Los pacientes con episodios de TEP aguda superpuesta sobre una historia de disnea de larga evolución e hipertensión pulmonar grave es muy probable que experimenten una hipertensión

pulmonar tromboembólica crónica y, por tanto, no sean buenos candidatos para este tipo de tratamiento<sup>8</sup>.

### Extracción o fragmentación del trombo mediante cateterismo percutáneo de la arteria pulmonar

Aunque la experiencia es limitada, puede realizarse en caso de que la trombólisis esté absolutamente contraindicada, así como tratamiento complementario cuando aquélla no mejore los parámetros hemodinámicos, o como alternativa a la cirugía, siempre que pueda realizarse inmediatamente un *bypass* cardiopulmonar. Se aconseja detener el proceso tan pronto como el enfermo presente una mejoría hemodinámica, con independencia de los resultados angiográficos<sup>9</sup>.

### Filtros de vena cava para el tratamiento de la TEP

En la mayoría de los casos no se recomienda la utilización sistemática de un filtro de vena cava además de los anticoagulantes. Únicamente se aconseja la colocación de un filtro definitivo en los pacientes con embolias de repetición a pesar de ser correctamente anticoagulados, seguida siempre de una anticoagulación permanente, ya que estos enfermos tienen un alto riesgo de presentar una trombosis venosa recurrente en los 2 años siguientes a la colocación de éste. Por el contrario, si la anticoagulación está contraindicada temporalmente, puede colocarse un filtro provisional, que podrá retirarse una vez consideremos que la administración de anticoagulantes es segura para el paciente<sup>4</sup>.

### Medidas de soporte hemodinámicas y respiratorias

La norepinefrina parece mejorar tanto la función ventricular derecha por su efecto inotrópico positivo, como la perfusión de la

arteria coronaria derecha, al estimular los receptores vasculares periféricos alfa e incrementar la presión arterial. Hay pocos datos sobre su efecto en la TEP. Probablemente, su uso deba limitarse a los pacientes hipotensos<sup>2</sup>. La dobutamina aumenta el *output* cardíaco y mejora el transporte de oxígeno y la oxigenación tisular con una PO<sub>2</sub> arterial constante, sin cambios significativos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica o pulmonar. Sin embargo, el aumento del gasto cardíaco por encima de valores fisiológicos puede agravar el equilibrio ventilación/perfusión debido a una redistribución del flujo desde los vasos obstruidos a los no obstruidos<sup>10</sup>. La epinefrina combina los beneficios de la norepinefrina y la dobutamina sin los efectos vasodilatadores de esta última. En pacientes con TEP y shock puede ejercer un efecto beneficioso<sup>11</sup>.

Datos experimentales preliminares indican que el levosimendán puede restaurar el acoplamiento ventrículo derecho-presión arterial pulmonar, como resultado de la vasodilatación pulmonar y el incremento de la contractilidad ventricular derecha<sup>12</sup>.

Estudios experimentales han demostrado que los antagonistas de la endotelina y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa disminuyen la gravedad de la hipertensión pulmonar en las TEP masivas<sup>13</sup>.

La hipoxemia y la hipocapnia, frecuentes en estos pacientes, suelen ser moderadas. Sin embargo, un foramen oval patente puede agravar aquélla, debido al efecto *shunt* que se origina cuando la presión auricular derecha excede a la de la aurícula izquierda<sup>14</sup>. El consumo de oxígeno debe minimizarse con medidas que reduzcan la fiebre o la agitación. Si el trabajo respiratorio es excesivo, puede requerirse ventilación mecánica, para lo cual hay que tener especial cuidado en minimizar sus efectos adversos hemodinámicos. En particular, la presión positiva intratorácica inducida

por la ventilación mecánica puede reducir el retorno venoso y empeorar el fallo ventricular derecho. Por todo ello, la presión positiva espiratoria final debe aplicarse juiciosamente, además de emplearse volúmenes corrientes bajos en un intento de mantener la meseta de la presión inspiratoria final por debajo de 30 cmH<sub>2</sub>O<sup>15</sup>.

En resumen, es necesario el soporte hemodinámico y respiratorio en los pacientes con sospecha o EP confirmada, tanto en situación de shock cardiogénico, como de hipotensión.

## Bibliografía

1. Castro Añón O, González Barcala FJ, Álvarez Dobaño JM, Valdés Cuadrado L. Estratificación del riesgo de embolia pulmonar. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131:505-8.
2. Guideliness on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
3. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358:1037-52.
4. Chesnut M, Murray J, Prendergast T. Pulmonary disorders. En: McPhee J, Papadakis M, editors. *Current medical diagnosis and treatment*. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 209-86.
5. Buller H, Davidson B, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349: 1695-702.
6. Junger M, Diehm C, Storiko H, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Karasch T, et al. Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomised, open multicentre trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:593-602.
7. Russell D, Pineo H, Pineo G. Medical treatment of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. En: Gloviczki P, editor. *Handbook of venous disorders*. London: Hodder Arnold; 2009. p. 221-38.

8. Leache M, Unic D, Goldhaber S, Rawn J, Aranki S, Coupe G, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1018-23.
9. Kucher N, Windecker S, Banz Y, Schmitz-Rode T, Mettler D, Meier B, et al. Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. *Radiology*. 2005;236:852-8.
10. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:130-6.
11. Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy shock complicating pulmonary embolism. *Chest*. 1993;104:300-2.
12. KerbaulF, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2007;35:1948-54.
13. Lee JH, Chun Y, Lee I, Tuder R. Pathogenic role of endothelin I in hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1282-7.
14. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olscheswski M, Blumel L. Patent foramen ovale in an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97:1946-51.
15. Sevransky J, Levy M, Marini J. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32 Suppl:S548-53.

# CAPÍTULO XII

## Protocolo del tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores

---

JAVIER TRUJILLO SANTOS

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Santa María del Rosell.  
Cartagena. Murcia.*

### Objetivos del tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda

El objetivo del tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda (TVP) es múltiple y se define en un sentido preventivo de complicaciones, es decir, prevenir las consecuencias derivadas de una eventual tromboembolia pulmonar (TEP) (complicación ocasionalmente mortal), prevenir la recurrencia de la TVP y prevenir el tan discapacitante síndrome postrombótico (derivado del daño ocasionado a las válvulas venosas de las extremidades inferiores o de la obstrucción persistente del flujo venoso profundo). El método empleado para conseguir estos objetivos generalmente se basa en la administración de un fármaco anticoagulante parenteral, que en realidad evita la progresión del trombo, lo que permite que sea el sistema fibrinolítico del paciente el que se encargue de la disolución del trombo. En escasas ocasiones, es la actuación directa sobre el trombo, mediante trombólisis dirigida con catéter o extracción quirúrgica, la que intenta restaurar la permeabilidad del sistema venoso profundo.

## ¿Cuándo iniciar el tratamiento anticoagulante en un paciente con TVP?

Obviamente, el tratamiento anticoagulante parenteral debería iniciarse en el momento en que el paciente sea diagnosticado de forma cierta de una TVP y siempre que se excluya una contraindicación para dicho tratamiento. En cualquier caso, si la sospecha clínica de TVP es elevada y el diagnóstico se demora unas horas, se recomienda incluso iniciar el tratamiento anticoagulante en espera de confirmar la TVP en la mayor brevedad posible<sup>1</sup>.

## Tratamiento con heparina no fraccionada

El primer fármaco anticoagulante que demostró su utilidad en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) fue la heparina no fraccionada (HNF) hace ya casi medio siglo. Inicialmente se administraba de forma intravenosa intermitente, con bolos cada 4 h, pero se demostró que presentaba un mayor riesgo de hemorragias<sup>2</sup>, motivo por el que se sustituyó por la administración intravenosa continua. En algunos países se utiliza también la forma subcutánea, que en España es extraordinariamente infrecuente. Dado que la HNF intravenosa se une de forma inespecífica, sobre todo a diversas proteínas plasmáticas, requiere que se administre una dosis inicial de carga con objeto de saturar estas uniones y con posterioridad una dosis intravenosa continua que realmente es la que ejerce el efecto terapéutico. En este sentido se han preconizado 2 esquemas de administración:

- Uno estándar, con la infusión de 5.000 U intravenosas en forma de bolo seguido de una infusión continua de 30.000 U/24 h (o un ritmo de perfusión de 1.300 U/h).

- Un segundo, ajustado al peso del paciente, con un bolo inicial de 80 U/kg seguido de una infusión continua de 18 U/kg/h.

Debido a la variabilidad interindividual del efecto terapéutico de la HNF, éste debe controlarse de forma tal que su dosis se ajuste a obtener dicho efecto, correspondiendo éste a una heparinemia de 0,3-0,7 U/ml de actividad anti-Xa.

Como medida subrogada de esta heparinemia y con fines más prácticos, se estima que dicha heparinemia presenta una equivalencia con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA), situándose el intervalo terapéutico de la infusión continua de HNF de 1,5-2,5 veces el valor normal<sup>3</sup>. La frecuencia del control del TTPA se ajusta a la semivida de la HNF, de forma tal que se recomienda que al menos sea cada 6 h durante el primer día con posteriores controles espaciados según el ajuste terapéutico conseguido.

Se han establecido diferentes esquemas de modificación del ritmo de perfusión de la HNF en función de los valores de TTPA, algunos de los cuales se muestran en la **tabla 1**<sup>4</sup>. De todo lo anterior se desprende la dificultad de conseguir una heparinemia terapéutica óptima, si bien la importancia de mantener al paciente correctamente anticoagulado es de capital importancia, dado que con ello se conseguirá reducir el riesgo de recidivas tromboembólicas<sup>5</sup>.

La duración del tratamiento con HNF en perfusión continua deberá mantenerse al menos 5 días y generalmente no más allá de 10 días, durante los cuales se suele solapar con los fármacos antivitaminas K con objeto de mantenerlos con posterioridad como único tratamiento en la fase de profilaxis secundaria. No se ha demostrado que un tratamiento más prolongado con HNF (10 días) sea más eficaz que uno de 5 días.

Tabla 1. Modificación del ritmo de perfusión de la heparina no fraccionada (HNF) intravenosa en función de los controles de tiempo parcial de tromboplastina activada

Esquema A			
TTPA (s)	Cambios del ritmo de perfusión ml/h <sup>a</sup> (U/24 h)	Actitud adicional	Próximo medición de TTPA (h)
< 50	+3 (+2.880)	Embolada 5.000	6
50-59	+3 (+2.880)	–	6
60-85	Igual (–)	–	Día siguiente
86-95	–2 (–1.920)	–	Día siguiente
96-120	–2 (–1.920)	Detener media hora	6
> 120	–4 (–3.840)	Detener 1 h	6

Esquema B		
TTPA (s)	Cambios del ritmo de perfusión	Actitud adicional
< 35	+4 U/kg/h	Embolada i.v. de 80 U/kg
35-45	+2 U/kg/h	Embolada i.v. de 40 U/kg
46-70 <sup>b</sup>	Igual	–
71-90	–2 U/kg/h	–
> 90	–3 U/kg/h	Detener la perfusión 1 h

i.v.: intravenoso; TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activada.

<sup>a</sup>Concentración de la perfusión de HNF: 40 U/ml.

<sup>b</sup>Corresponde a una actividad anti-Xa de 0,3-0,7 U/ml.

La HNF dispone de un antídoto, el sulfato de protamina, que es capaz de anular el efecto de la HNF en caso de ser necesario (p. ej., ante una hemorragia activa), de forma que se considera que 1 mg de sulfato de protamina es capaz de inhibir el efecto de 100 U de HNF. Dado que su semivida plasmática es de 7 min y la de la HNF intravenosa continua es de 60-90 min, se necesita calcular la HNF infundida durante varias horas previas, la cual será objeto de neutralización.

## Tratamiento con heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), obtenidas por procedimientos químicos a partir de la HNF, presentan una menor unión a las proteínas plasmáticas que la HNF, lo que implica una mayor predictibilidad en su efecto anticoagulante, una superior actividad anti-Xa/anti-IIa que la HNF (entre 2 y 8, en lugar del valor 1 que tiene la HNF), lo que podría determinar un menor riesgo de hemorragias y una semivida más prolongada. Son varias las HBPM investigadas, si bien en España se han comercializado 5, cuyas características más importantes se muestran en la **tabla 2**. Otras ventajas de las HBPM sobre la HNF radican en su administración subcutánea (lo que permitiría el tratamiento domiciliario) y en la ausencia de requerimientos de controles de su efecto anticoagulante. Por otra parte, no se requieren dosis de carga como en la HNF.

El advenimiento de las HBPM obligó a compararse con la HNF en cuanto a eficacia y seguridad en el tratamiento de la TVP. Estas comparaciones (que han implicado hasta a 13 HBPM) se han realizado de forma numerosa, de tal manera que han dado lugar incluso a 17 revisiones sistemáticas en 10 años (desde 1994 hasta 2003). En general, se ha demostrado que las HBPM son superiores a la HNF en la reducción de la mortalidad asociada al tratamiento de la TVP, con un riesgo inferior de hemorragias<sup>6</sup>. La dosificación de las HBPM no es equivalente entre sí, de forma que debe individualizarse para cada principio activo.

La duración de la fase aguda del tratamiento con HBPM se ha obtenido de los estudios en los que se ha comparado con la HNF y ha quedado fijado en al menos 5 días, igual que con la HNF, y habitualmente un máximo de 8-10 días, sobre todo para las TVP más extensas.

*Tabla 2. Características de las heparinas de bajo peso molecular*

Característica	Bemi-parina	Dalte-parina	Enoxa-parina	Nadro-parina	Tinza-parina
Ratio actividad anti-Xa/anti-IIa	8	2,7	3,8	3,6	1,9
Dosis (U/kg)	115/24 h	100/12 h	100/12 h	85.5/12 h	175/24 h
Dosis ajustadas a peso	(dosis diaria)	(cada 12 h)	(cada 12 h)	(cada 12 h)	(dosis diaria)
< 50 kg	5.000	5.000	4.000	4.100	10.000
50-60 kg	7.500	5.000-7.500	5.000	5.100	10.000
61-70 kg	7.500	5.000-7.500	6.000	6.150	10.000
71-80 kg	10.000	7.500	7.000	7.200	14.000
81-90 kg	10.000	7.500	8.000	8.200	14.000
> 90 kg	10.000	7.500	9.000	9.000	14.000
Presentación comercial (U/0,1 ml)	2.500	1.250	1.000	1.000	2.000
		(100 U = 1 mg)			
Nombre comercial	Afatinal® Entervit® Hepadren® Hibor® Phivor®	Fragmin®	Clexane® Decipar®	Fraxiparina®	Innohep®

Algunas HBPM que requieren ser administradas 2 veces al día pueden ser dosificadas en relación con el peso del paciente para permitir la administración única diaria. La seguridad y la eficacia de tal medida en relación con la misma HBPM administrada cada 12 h han quedado demostradas en diversos ensayos clínicos, e incluso en un metaanálisis<sup>7</sup>, lo que permitiría una dosificación más cómoda (**tabla 3**).

*Tabla 3. Dosificación diaria de las heparinas de bajo peso molecular de hemivida corta administradas una vez al día y de fondaparinux*

Característica	Enoxaparina	Nadroparina	Fondaparinux
Dosis (U/kg/24 h)	200	171	-
Dosis diaria (U/24 h)			(mg/24 h)
< 50 kg	8.000	8.200	2,5
50-60 kg	10.000	10.200	5
61-70 kg	12.000	12.300	5
71-80 kg	14.000	14.400	5
81-90 kg	16.000	16.400	5
> 90 kg	18.000	18.000	5,0 (7,5 si >100 kg)
Presentación comercial (U/0,1 ml)	1.500 (150 U = 1 mg)	1.900	2,5; 5,0 y 7,5 mg
Nombre comercial	Clexane Forte®	Fraxiparina Forte®	Arixtra®

El tratamiento de la TVP con HBPM no requiere el control de su efecto anticoagulante, si bien se considera que éste es óptimo en el intervalo de una actividad anti-Xa de 0,6-1,0 U/ml, determinado éste a las 4 h de su administración subcutánea, momento en el que se considera que su efecto anticoagulante es máximo.

Por otra parte, las HBPM con semivida corta que se han redosificado para conseguir una única administración diaria requerirían una heparinemia más elevada, de 1,0-2,0 U/ml, si bien no hay consenso en este sentido.

En cualquier caso, actualmente no se considera necesario el control del efecto anticoagulante de las HBPM de forma sistemática, si bien en algunas situaciones, como en las embarazadas (donde

las HBPM son seguras dado que no atraviesan la barrera placentaria), los pacientes con insuficiencia renal (la eliminación preferentemente renal de las HBPM implica una elevación de sus concentraciones plasmáticas en caso de deterioro grave de la función renal) o pacientes con peso corporal extremo, se recomienda su medición y el ajuste posterior de la dosis.

En el caso de insuficiencia renal avanzada (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), algunos autores recomiendan simplemente reducir la dosis de la HBPM a la mitad, sin que se requiera la medición de la actividad anti-Xa<sup>1</sup>.

### **Tratamiento con fondaparinux**

El pentasacárido sintético fondaparinux, que presenta fundamentalmente actividad anti-Xa (incluso superior a las HBPM), debe administrarse por vía subcutánea, al igual que las HBPM, con una periodicidad de 12 h.

Su efecto puede ser controlado mediante la actividad anti-Xa plasmática, si bien no se ha establecido el intervalo terapéutico de una forma fidedigna. Su eliminación renal implica que debe realizarse una reducción de dosis a la mitad en el caso de que el aclaramiento de creatinina sea < 50 ml/min. Su efecto no es neutralizado por el sulfato de protamina y no induce un cuadro similar a la trombopenia inducida por la HNF y, con menos frecuencia, por las HBPM.

Su eficacia y seguridad en el tratamiento agudo de la TVP se demostró comparándose con enoxaparina<sup>8</sup>, de forma que actualmente se considera el mismo nivel de evidencia en dicho tratamiento, junto con las HBPM y la perfusión intravenosa de HNF.

### **Tratamiento con trombolíticos**

Los trombolíticos son fármacos que directamente inducen la lisis del trombo de las extremidades inferiores, a diferencia de las diferentes heparinas, que sólo impiden la progresión del trombo. Los trombolíticos administrados por vía sistémica deberían inducir una lisis temprana del trombo que impediría la destrucción de las válvulas venosas, con lo que reduciría el riesgo de presentar un síndrome posttrombótico. En los estudios realizados se ha demostrado que la resolución del trombo es más frecuente con los trombolíticos, así como la reducción del síndrome posttrombótico, pero a costa de aumentar el riesgo hemorrágico<sup>9</sup>. Por todo ello, la trombólisis sistémica sólo se recomienda en los casos de TVP iliofemoral extensa, con menos de 2 semanas de evolución y con bajo riesgo de sangrado, siempre que no se pueda realizar la trombólisis dirigida con catéter.

La trombólisis con catéter tendría las mismas indicaciones que la sistémica, si bien los efectos secundarios hemorrágicos son menores, preservándose eficazmente las válvulas venosas y resolviéndose de forma adecuada el trombo en relación con el tratamiento con anticoagulantes. Son varios los tipos de fibrinolíticos empleados, por lo que la extrapolación de resultados de diferentes estudios es controvertida, máxime cuando no se han comparado entre sí.

Se ha descrito una técnica denominada trombólisis farmacomecánica que añade la fragmentación mecánica, con o sin aspiración, a la trombólisis dirigida con catéter. En algunos casos incluso se ha recomendado la colocación simultánea de un filtro de cava inferior que evite la eventual embolia pulmonar que se puede producir durante el procedimiento de fragmentación del trombo. Queda aún por determinar que la trombólisis dirigida

con catéter sea superior al tratamiento anticoagulante, definir adecuadamente los pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento y evaluar de forma más exacta los riesgos de este procedimiento<sup>6</sup>.

Tras realizar la trombólisis con catéter, en cualquiera de sus modalidades, el paciente debe continuar con el tratamiento anticoagulante parenteral habitual e igual pauta de profilaxis secundaria posterior que los pacientes que no han requerido trombólisis.

### **Tratamiento quirúrgico: trombectomía**

No se han realizado ensayos clínicos que comparen la trombectomía quirúrgica (denominada así para diferenciarla de la trombólisis farmacomecánica) con otros tipos de tratamientos, si bien parece que consigue restaurar el flujo venoso y preservar la función valvular venosa en alrededor del 75% de los pacientes. La indicación de esta técnica quedaría limitada a los pacientes con TVP iliofemorales con sintomatología inferior a una semana, aunque sólo en manos de personal con experiencia. Nuevamente, tras el procedimiento se requiere de la misma pauta de tratamiento agudo y profilaxis secundaria que en aquéllos en los que no se realizó este tratamiento quirúrgico.

### **Tratamiento con filtro de vena cava inferior**

El objetivo de la colocación del filtro de vena cava inferior es evitar la eventualidad de una embolia pulmonar en los pacientes con TVP. Por ello, sus indicaciones de utilización son aquellos casos en los que el riesgo hemorrágico es elevado (e impide el empleo de la anticoagulación parenteral) o la necesidad de trata-

miento quirúrgico es inminente, así como en casos de recidiva tromboembólica a pesar de una adecuada anticoagulación (aunque esta indicación puede ser objeto de debate). No hay ensayos clínicos en los que se compare el tratamiento anticoagulante con la colocación de filtro de cava, probablemente por no ser éticamente defendibles. Se ha comparado el tratamiento anticoagulante estándar con la adición de la colocación del filtro de cava a dicho tratamiento y se demostró que reducía la incidencia de TEP sin aumentar las recurrencias de TVP, aunque con un leve aumento de la incidencia de síndrome posttrombótico<sup>10</sup>.

El desarrollo de los filtros de cava recuperables ha supuesto un gran avance terapéutico, dado que su retirada es posible durante unas semanas tras su colocación, lo cual permitiría extraerlo cuando el riesgo de hemorragia permita iniciar (o en su caso reiniciar) el tratamiento anticoagulante. Sus indicaciones serían las mismas que en los filtros de cava permanentes. Tras su retirada, el tratamiento anticoagulante seguirá los mismos esquemas que en los pacientes que no han recibido filtro de cava. Cabe destacar que en todos los pacientes en los cuales no sea posible colocar el filtro de cava en situación infrarrenal, éste se podría colocar por encima de las venas renales.

### **Inmovilización durante el tratamiento agudo**

Tradicionalmente se recomendaba el reposo en cama a los pacientes con TVP con objeto de reducir el riesgo de que el trombo pudiera desprenderse y producir la tan temida TEP, eventualmente mortal. Pero diversos estudios de cohortes y ensayos clínicos han demostrado que la deambulación temprana, con vendajes compresivos o medias elásticas, reducen la sintomatología asociada a la TVP (dolor e inflamación) sin aumento de la

incidencia de TEP. Si bien se trata de ensayos clínicos con un diseño levemente diferente y escaso número de pacientes, un metaanálisis de ellos demostró que la deambulación temprana no inducía una mayor incidencia de TEP<sup>11</sup>. Por ello, en la actualidad se recomienda que el paciente pueda deambular durante la fase aguda del tratamiento de la TVP, siempre limitado por su condición física y la sintomatología derivada de la TVP. La utilidad adyuvante de las medidas de compresión no está plenamente establecida durante este período agudo, en contraposición al beneficio que ha demostrado su utilización durante un período prolongado como medida preventiva del síndrome posttrombótico, una vez superada la fase aguda de tratamiento de la TVP.

## Bibliografía

1. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2008;133:S454-545.
2. Glazier RL, Crowell EB. Randomized prospective trial of continuous versus intermittent heparin therapy. *JAMA*. 1976;236:1365-7.
3. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part I. Heparin. *Circulation*. 1994;89:1449-68.
4. Cruickshank M, Levine M, Hirsh J, et al. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med*. 1991;151:333-7.
5. Hull RD, Raskob GE, Brant RG, et al. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1997;157:2562-8.
6. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;146:211-22.
7. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2001;86:980-4.

8. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140:867-73.
9. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD002783.
10. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005;112:416-22.
11. Trujillo-Santos AJ, Martos-Pérez F, Perea-Milla E. Reposo en cama o deambulación precoz como tratamiento de la fase aguda de la trombosis venosa profunda: revisión sistemática y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:165-9.

# CAPÍTULO XIII

## Necesidad de mantener el tratamiento anticoagulante tras el episodio de trombosis venosa profunda

---

FRANCISCO EPELDE<sup>a</sup> Y ANTONIO ZAPATERO GAVIRIA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Estancia Corta. Consorci Hospitalari Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid.

### Introducción

Una vez se ha instaurado el tratamiento inicial con heparina (5-10 primeros días) tras un episodio de trombosis venosa profunda (TVP) o tromboembolia pulmonar (TEP), es necesario el seguimiento del tratamiento anticoagulante a largo plazo a fin de prevenir la tromboembolia que puede ocurrir de una manera recurrente. Son muchos los estudios que han demostrado el beneficio del tratamiento anticoagulante a largo plazo, algunos de ellos realizados hace más de 30 años<sup>1,2</sup>. En los últimos años, múltiples estudios han comparado diferentes duraciones de la anticoagulación en el tratamiento de la TVP<sup>3-8</sup>.

En el momento actual, los resultados de los estudios demuestran que las recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento no son diferentes si el paciente ha tenido una TVP o un TEP<sup>9</sup>.

## ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento anticoagulante después del episodio de TVP?

La anticoagulación debe mantenerse hasta que sus beneficios (reducción de riesgo de recurrencia) no sean sobrepasados por sus riesgos (aumento del riesgo de hemorragia) o cuando el paciente prefiera parar el tratamiento incluso aunque continuarlo se supone que aporte beneficios<sup>3,5,6,9,10</sup>.

Las pruebas científicas actuales demuestran que el riesgo de recurrencia tras suspender un tratamiento está determinado por 2 factores: el adecuado tratamiento del episodio agudo y el riesgo intrínseco del paciente de tener un episodio. Varios estudios han demostrado que el riesgo de recurrencia al suspender el tratamiento anticoagulante es mucho menor cuando el factor de riesgo de la trombosis es reversible que si cuando se trata de una TVP idiopática<sup>6,7,11</sup>, por lo que en la duración de la anticoagulación se tendrá en cuenta la presencia o no de un factor de riesgo reversible.

Durante la primera fase del tratamiento a largo plazo (primeros 3 meses), el objetivo es sobre todo tratar el episodio de TVP. En la fase posterior se trata de prevenir los nuevos episodios de TVP. Cuando se indica “anticoagulación indefinida” nos referimos a que no se ha establecido la fecha de fin, pero que podrá ser suspendida en el momento en el que el riesgo de sangrado aumente o que el paciente prefiera no seguir con el tratamiento<sup>9</sup>.

Como recomendaciones generales en el tratamiento a largo plazo podemos indicar:

- Los pacientes con TVP relacionada con un factor de riesgo transitorio (una intervención quirúrgica o una enfermedad médica limitada) deberían tratarse durante 3 meses.

- Los pacientes que han presentado una TVP sin factores de riesgo aparentes (idiopática) tienen inicialmente un riesgo de recurrencia mayor; por lo tanto, deberían tratarse durante al menos 3 meses y, después de este período, reevaluar los riesgos-beneficios de anticoagulación a largo plazo. Si el paciente no tiene riesgo evidente de sangrado y es posible controlar la anticoagulación de forma adecuada se recomienda que mantenga la anticoagulación durante más tiempo<sup>3,5,6,10</sup>.
- Los factores de riesgo que deben tenerse en cuenta a la hora de considerar que un paciente puede tener una recidiva son: la presencia de TVP proximal frente a distal<sup>7</sup>, ser varón<sup>12</sup>, haber tenido ETV previa<sup>13</sup>, tener un dímero-D positivo un mes después de suspender la anticoagulación oral<sup>14,15</sup>, los anticuerpos antifosfolipídicos positivos<sup>16</sup>, la presencia de un factor de riesgo reversible, tener un trombo residual<sup>3,5</sup> o un cáncer activo<sup>17,18</sup>.
- En pacientes con un segundo episodio de TVP idiopática se recomienda la anticoagulación indefinida.
- En pacientes con un primer episodio de TVP distal, la anticoagulación durante 3 meses parece suficiente<sup>7</sup>.
- En pacientes con TVP y cáncer, se aconseja tratamiento con anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante 3-6 meses. Posteriormente se valorará el paso a anticoagulantes orales, o mantener la heparina, de forma indefinida o hasta que el tumor se resuelva.
- La presencia de una trombofilia hereditaria no debe usarse como guía para la duración de la anticoagulación, dado que los estudios prospectivos realizados indican que estos factores no son determinantes en el riesgo de recurrencia<sup>13,19,24</sup>.

La intensidad de la anticoagulación recomendada es mantener el INR entre 2 y 3 durante todo el tratamiento<sup>9</sup>. Algunos estudios han demostrado que reducir el rango de anticoagulación a 1,5-1,9

es más eficaz que el placebo, pero el riesgo de recurrencia es superior al de los pacientes que están en el intervalo 2-3 de anticoagulación<sup>25</sup>.

Las medias de compresión elástica con un gradiente de presión de 30-40 mmHg han demostrado reducir el riesgo de síndrome posflebítico y su utilización debe iniciarse en el momento que el paciente las tolere y mantenerlas durante al menos 2 años<sup>26-29</sup>.

## ¿Qué fármacos podemos utilizar para la anticoagulación a largo plazo?

Se puede utilizar anticoagulación oral con derivados cumarínicos o con los nuevos inhibidores de la trombina (a los que se hace referencia en un capítulo de estas guías) o heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o alto peso molecular<sup>9</sup>.

### Heparinas

La heparina no fraccionada subcutánea, que se había utilizado en dosis fijas de 5.000 U subcutáneas cada 12 h hace años, no aporta protección suficiente a los pacientes con TVP proximal o TEP. Hay múltiples estudios que han comparado las HBPM con la anticoagulación oral y al menos 2 metaanálisis. En uno de ellos que incluía a 1.379 pacientes, se comprobaba que había una tendencia hacia una menor tasa de recurrencia y un menor riesgo de sangrado en pacientes tratados 3 meses con HBPM comparado los tratados con anticoagulantes orales<sup>30</sup>. En el otro análisis que incluía a 1.029 pacientes, se demostró que la eficacia era similar, sin aumento de la mortalidad, y con una tendencia hacia un menor riesgo de sangrado en los pacientes con HBPM<sup>31</sup>. Se considera, por lo tanto, que la HBPM es al menos tan eficaz en el trata-

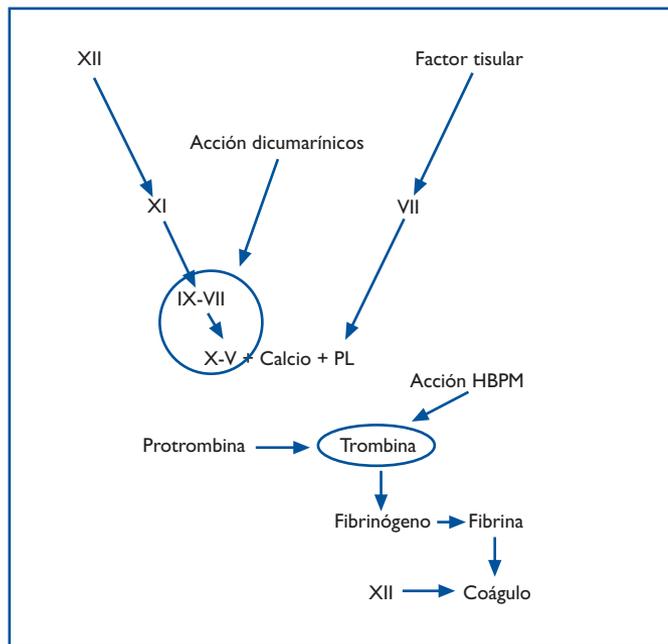
miento a largo plazo de la TVP como los anticoagulantes orales<sup>9,11,32</sup> y que debe ser tenida en cuenta en pacientes con contraindicación de anticoagulantes, que no quieran hacerse controles o vivan lejos de los lugares donde puede realizarse el control, y en los que tienen una neoplasia de base<sup>33</sup>.

### Anticoagulación oral

Los derivados cumarínicos son antagonistas de la vitamina K que interfieren en la carboxilación de los factores de la coagulación dependientes de dicha vitamina (factores II, VII, IX y X), así como de las proteínas C y S (**fig. 1**). La warfarina es el cumarínico más utilizado en Estados Unidos, mientras que el acenocumarol es el más utilizado en España. Aunque hay un preparado inyectable disponible de la warfarina (no así del acenocumarol), la vía de administración más frecuente es la oral. Uno de los problemas más importantes de los derivados cumarínicos que se utilizan por vía oral es que hay una variabilidad sustancial en la relación dependiente de la dosis. Posibles explicaciones a este hecho son el resultado de la diferencia de absorción de entre los individuos y los factores no farmacológicos, como son el cumplimiento del tratamiento del paciente o la información con respecto al seguimiento anticoagulante que recibe el paciente, ya que un cambio significativo en los fármacos de base o incluso en la dieta pueden modificar de manera sustancial el buen control de la anticoagulación.

El tiempo de protrombina es la prueba global de anticoagulación que determina el tiempo necesario para que un plasma descalcificado coagule al añadir calcio y tromboplastina tisular<sup>34</sup>, y es la prueba que se utiliza para controlar el tratamiento anticoagulante con dicumarínicos. Esta prueba es sensible a reducciones en valor de 3 de los 4 factores de la coagulación que dependen de la vitamina K (protrombina, factor VII, factor X). Debido a que las

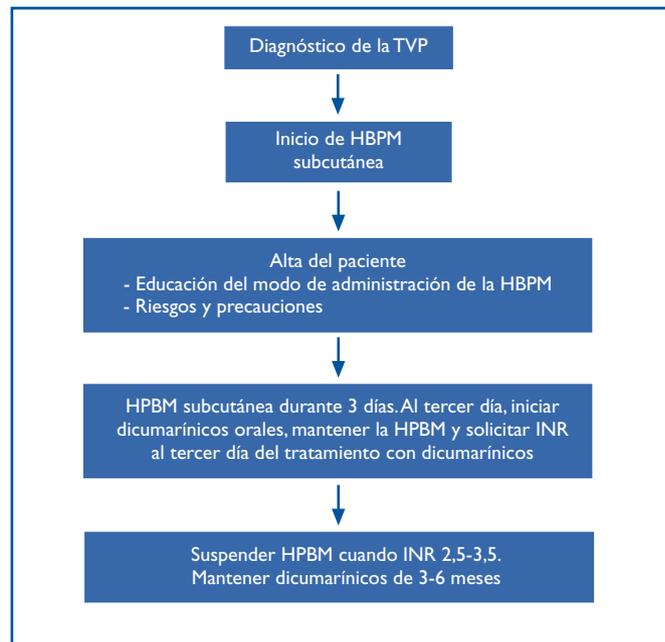
Figura 1. Actuación de los dicumarínicos



tromboplastinas disponibles en la actualidad en el mercado varían ampliamente en su respuesta en relación con los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, los resultados del TP determinados con diferentes reactantes se expresan en INR<sup>35</sup>.

La utilización de anticoagulantes orales se asocia a una reducción de más del 90% de embolias recurrentes tras una TVP<sup>36</sup>. Como se ha dicho previamente, una dosis de anticoagulación suficiente

Figura 2. Estrategia de anticoagulación



para obtener un INR entre 2,0 y 3 es tan eficaz como la que obtiene un INR mayor (3,0-4,5), pero con una menor tasa de hemorragias<sup>37</sup>. En el momento actual, las pruebas científicas apoyan intervalos de anticoagulación intermedios antes que los altos<sup>3</sup>.

A pesar de que los dicumarínicos tienen una rápida absorción oral, su efecto anticoagulante no suele observarse hasta 2 días después de haber iniciado el tratamiento y, además, su primer

efecto afecta al factor VII; esto tiene un efecto antitrombótico reducido. Además, como los dicumarínicos hacen descender de manera temprana las proteínas C y S, que tienen un efecto anticoagulante natural, descensos rápidos de éstas ponen al paciente en una situación transitoria de hipercoagulabilidad. Estos hechos hacen que sea recomendable solapar un dicumarínico con heparina durante, al menos, 3-5 días hasta que el INR esté en valores terapéuticos durante al menos 2 días consecutivos<sup>35</sup> (fig. 2).

Los efectos secundarios más frecuentes de los dicumarínicos son las hemorragias; no obstante, la frecuencia de la hemorragia letal es de tan sólo el 0,5%<sup>10,38</sup>; el riesgo de sangrado está influido básicamente por un mal control del tratamiento antitrombótico.

## Bibliografía

1. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 1979;301:855-8.
2. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet.* 1985;2:515-8.
3. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2001;345:165-9.
4. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ.* 2007;334:674.
5. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1999;340:901-7.

6. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995;74:606-11.
7. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332:1661-5.
8. Van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:1285-93.
9. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest.* 2008;133 Suppl:S454-545.
10. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest.* 2008;133 Suppl:S257-98.
11. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1994;72:191-7.
12. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;368:371-8.
13. Ridker PM, Goldhaber SZ, Glynn RJ. Low-intensity versus conventional-intensity warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:2164-7.
14. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tassetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355:1780-9.
15. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008;149:481-90, W94.

16. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998;104:332-8.
17. Dell DD. Deep vein thrombosis in the patient with cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2002;6:43-6.
18. Smorenburg SM, Hutten BA, Prins MH. Should patients with venous thromboembolism and cancer be treated differently? *Haemostasis.* 1999; 29 Suppl S1:91-7.
19. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362:523-6.
20. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandembroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005;293:2352-61.
21. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost.* 1999;81:14-7.
22. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166:729-36.
23. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:215-8.
24. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Manfrin D, Tormene D, Gavasso S, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood.* 2000;96:3329-33.
25. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:631-9.
26. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, De RM, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997;349:759-62.
27. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LM, Magier D, MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med.* 2001;161:2105-9.
28. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol.* 2004;23: 206-12.
29. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:249-56.
30. Iorio A, Guercini 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;1:1906-13.
31. Van Der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002001.
32. Monreal M, Lafoz E, Olive A, Del RL, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost.* 1994;71:7-11.
33. Akl EA, Rohilla S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review. *Cancer.* 2008;113:1685-94.
34. Quick AJ. The development and use of the prothrombin tests. *Circulation.* 1959;19:92-6.
35. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest.* 2008;133 Suppl:S160-98.
36. Prins MH, Hutten BA, Koopman MM, Buller HR. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost.* 1999;82:892-8.
37. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:893-900.
38. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, Van der MJ, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:682-7.

# CAPÍTULO XIV

## Tratamiento domiciliario de la enfermedad tromboembólica venosa

---

JULIO MONTES SANTIAGO<sup>a</sup>, JOAQUÍN ÁLVAREZ PÉREZ<sup>a</sup> Y LUIS AMADOR BARCIELA<sup>b</sup>  
<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario-Meixoeiro. Vigo.  
<sup>b</sup>Servicio de Urgencias. Complejo Hospitalario Universitario-Meixoeiro. Vigo.

### Magnitud del problema y costes económicos

La trombosis venosa profunda (TVP) es un proceso potencialmente mortal, ya que el trombo inicialmente formado en el sistema venoso profundo puede fragmentarse y producir una tromboembolia pulmonar (TEP). De hecho, aunque se afirma que el TEP es la tercera causa de muerte hospitalaria (tras el ictus y la cardiopatía isquémica)<sup>1</sup>, se sospecha que, debido a su falta de reconocimiento, su mortalidad puede ser muy superior y superar incluso a la del infarto agudo de miocardio<sup>2</sup>. Así, cerca del 90% de las muertes ocurren en pacientes no tratados porque no fueron diagnosticados, mientras que su tratamiento temprano reduce la mortalidad desde el 30 al 5-8%<sup>3</sup>.

Recientemente, en una revisión de estudios epidemiológicos se comunica una incidencia de TVP en la población general de 0,5/1.000 personas/año, con acusada dependencia de la edad (3,1/1.000 personas-año en mayores de 85 años)<sup>4</sup>. En Estados Unidos se calcula que anualmente unos 12 millones de pacientes hospitalizados, de los cuales 7,7 millones lo son por procesos médicos, se encuentran en riesgo de presentar una enfermedad

tromboembólica venosa (ETV)<sup>5</sup>. En estudio un actual (Estudio VITAE) se estima que se producen en Europa más de 1,5 millones de casos de ETV anuales (con 543.454 defunciones, 434.723 casos de TEP, 684.019 casos de TVP sintomáticas y 610.138 de síndrome posttrombótico)<sup>6</sup>. En España, fueron cerca de 2 millones (2004) los pacientes hospitalizados en riesgo de ETV, de los cuales unos 700.000 son pacientes médicos<sup>6</sup>. Otros estudios recientes han encontrado que el 0,8% de los pacientes hospitalizados en el Sistema Nacional de Salud experimentaron una ETV sintomática, si bien la tasa estimada de casos anuales fue de 154/100.000 habitantes (unos 68.000 casos). De ellos corresponderían el 53% a TEP y el 47% a TVP. La mortalidad hospitalaria por TEP fue del 11,6% y de la TVP del 2,3%<sup>7</sup>.

La magnitud de estas cifras ocasiona que dichos procesos se consideren no sólo ya como un preocupante problema sanitario, sino también económico, e incluso se ha hablado de crisis de salud pública<sup>8</sup>. Los costes anuales europeos en relación con dicho proceso se estiman en 3.000 millones de euros<sup>6</sup>. En nuestro país se han estimado los gastos de la ETV en unos 76 millones de euros anuales, de los cuales el 80% corresponde a los gastos hospitalarios<sup>9</sup>. Además, en pacientes hospitalizados, la incidencia de ETV es 100 veces superior a la de los ambulatorios<sup>10</sup>. Dada esta magnitud económica, es evidente el interés de los estudios que demuestran que pacientes con ETV seleccionados pueden tratarse ambulatoriamente de forma segura y eficaz, y con un ahorro considerable de gastos.

## Tratamiento domiciliario de la ETV

Hoy día se dispone de una cantidad abrumadora de pruebas científicas procedentes de estudios aleatorizados y metaanálisis que indican que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

son al menos tan efectivas y seguras como las heparinas no fraccionadas (HNF) en el tratamiento de la ETV<sup>11</sup>. Eso ha motivado que también numerosos estudios hayan demostrado que el tratamiento de la TVP puede realizarse en un gran porcentaje de casos de forma ambulatoria (que puede oscilar entre el 50 y el 90% de casos)<sup>11,12</sup> y que ello se haya reflejado en las recientes guías de la ACCP<sup>13</sup>. Aunque en la TEP son más escasos los datos, también hay varios estudios que demuestran que el tratamiento puede hacerse de forma segura en el domicilio<sup>14,15</sup>.

Sin embargo, debido a la variabilidad de los modelos asistenciales, muchos pacientes con TVP siguen tratándose en régimen hospitalario. Pruebas científicas obtenidas en nuestro país indican que con motivación y actuaciones protocolizadas los resultados son altamente mejorables. Por ejemplo, en un centro se alcanzaron en 5 años unos porcentajes de tratamiento ambulatorio superiores al 60%, partiendo de un 10% inicial<sup>14</sup>. En nuestro propio centro, el seguimiento y el tratamiento ambulatorio de los pacientes diagnosticados en urgencias que antes eran hospitalizados se ha doblado en 5 años (del 32% en 2002 al 65% en 2006; Rey García G, comunicación personal).

Para que el tratamiento ambulatorio de la ETV, que requiere un abordaje multidisciplinario, sea eficaz y seguro se han identificado 4 componentes esenciales de éste: selección adecuada de los pacientes, educación de éstos, seguimiento cuidadoso y acceso a la asistencia sanitaria<sup>17</sup>.

## Selección de los pacientes

Es, sin duda, el campo más controvertido, puesto que los criterios de selección han sido variables entre los diversos estudios<sup>11</sup>. Se trata de identificar a los pacientes con mayor riesgo para de-

sarrollar las complicaciones propias de su enfermedad (progresión o recidiva) o como consecuencia del tratamiento, especialmente en la TEP. En una revisión sistemática reciente de las pruebas científicas disponibles también se ha demostrado que, en pacientes seleccionados, la TEP puede tratarse con seguridad de forma ambulatoria o tras un alta temprana<sup>18</sup>, lo cual amplía las perspectivas del tratamiento ambulatorio para esta entidad<sup>19</sup>. Además, para ayudar en tal decisión, en los últimos años se han publicado varios índices de cuantificación de los riesgos, como la escala de Ginebra<sup>20</sup> o el Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)<sup>21</sup>. Este último establece una estratificación mediante un sistema de puntuación de variables pronósticas de fácil obtención en los servicios de urgencias (**tabla 1**). Además, ha recibido recientemente una validación externa mediante varios estudios que sobrepasan ya los 1.500 pacientes<sup>21-24</sup>. Los riesgos de muerte a los 30-90 días en las puntuaciones inferiores (clases I-II) fueron < 1,5%, frente a > 10% en las clases más altas (IV-V), por lo cual los pacientes estratificados en las clases inferiores constituyen los pacientes ideales para el tratamiento domiciliario, y quizá en las superiores sería preferible el tratamiento hospitalario.

Además de dicha estratificación, en la **figura 1** se recogen también algunas otras contraindicaciones al tratamiento comúnmente aceptadas (**tabla 2**)<sup>11</sup>. En la **figura 1** se recoge el algoritmo, con algunas modificaciones, que se sigue en nuestro centro, siendo los pacientes con TVP y TEP elegibles para tratamiento ambulatorio remitidos a la Unidad de Hospitalización Domiciliaria o a las consultas externas. La edad y las comorbilidades asociadas o los antecedentes previos de TVP no han obstaculizado un tratamiento completo y eficaz.

Con respecto al riesgo de hemorragia, puede utilizarse de forma aproximativa el índice de riesgo de hemorragia en el paciente

Tabla 1. Índice PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)

Variables pronósticas	Puntos asignados
<b>Demografía</b>	
Edad (años)	Edad
Varón	+10
<b>Comorbilidad</b>	
Cáncer	+30
Insuficiencia cardíaca	+10
Enfermedad pulmonar crónica	+10
<b>Hallazgos clínicos</b>	
Frecuencia cardíaca $\geq 110$ lat/min	+20
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	+30
Frecuencia respiratoria $\geq 30$ respiraciones/min	+20
Temperatura < 36 °C	+20
Alteración del estado mental <sup>a</sup>	+60
Saturación arterial de O <sub>2</sub> < 90% <sup>b</sup>	+20

Se obtiene una puntuación total para cada paciente sumando su edad y los puntos por cada variable pronóstica. Se obtienen 5 categorías de riesgo:

Clase I	Riesgo muy bajo	< 65	puntos
Clase II	Riesgo bajo	66-85	puntos
Clase III	Riesgo intermedio	86-105	puntos
Clase IV	Riesgo alto	106-125	puntos
Clase V	Riesgo muy alto	>125	puntos

<sup>a</sup>Definido como desorientación, somnolencia, estupor o coma.

<sup>b</sup>Definida con o sin la administración de O<sub>2</sub> suplementario.

Modificada de Aujesky et al<sup>21</sup>.

ambulatorio validado por Wells<sup>25</sup> (**tabla 3**). En ciertos pacientes con dudas sobre el tratamiento una opción alternativa, por lo demás realizada de manera sistemática en la mayor parte de estudios sobre tratamiento ambulatorio, es una hospitalización breve durante 1-3 días para comprobar la factibilidad del trata-

Figura 1. Tratamiento domiciliario de la enfermedad tromboembólica venosa.

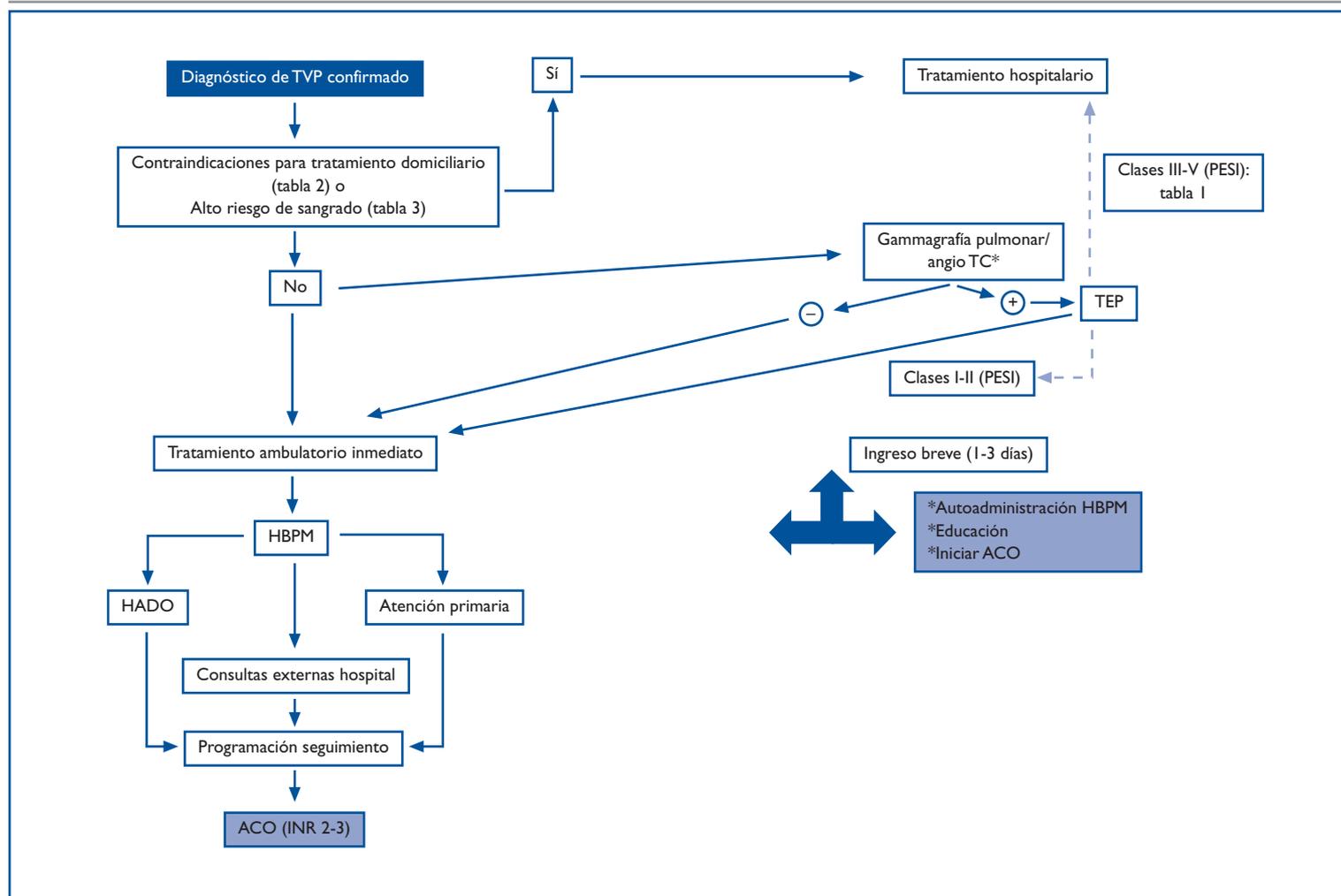


Tabla 2. Contraindicaciones al tratamiento ambulatorio

TEP sintomática  
 Dolor intenso de miembro  
 Insuficiencia renal grave, Clcr < 30 ml/min  
 Insuficiencia hepática grave  
 Diatesis hemorrágica previa, sospecha hemorragia  
 Trombopenia  
 Obesidad (peso >120 kg)  
 Embarazo  
 Hospitalización por otro motivo  
 Dudas sobre el cumplimiento ambulatorio

TEP: tromboembolia pulmonar.  
 Tomada de Segal et al<sup>11</sup>.

Tabla 3. Índice de riesgo de hemorragia en el paciente ambulatorio

Proceso	Puntuación
1. ≥ 65 años	1
2. Sangrado intestinal previo	1
3. Ictus previo	1
4. Comorbilidad asociada (una o más)	1
Infarto de miocardio reciente,	
Insuficiencia renal: Cr > 1,5 mg/dl	
Diabetes mellitus	
Anemia grave	
Bajo riesgo	0
Moderado	1-2
Alto	≥ 3

Tomada de Wells et al<sup>25</sup>.

miento y la presencia de complicaciones. En este grupo, naturalmente individualizable, podrían incluirse, entre otros, ciertos pacientes con TEP, los que tienen dolor agudo en la extremidad inferior que requiere opioides o los que presentan trombos

flotantes o en los que no puede determinarse claramente el límite superior del trombo en la vena íliaca por ecografía<sup>24</sup>.

### Educación de los pacientes

El tratamiento domiciliario de la ETV una vez efectuado el diagnóstico exige la educación del paciente y la coordinación entre los ámbitos asistenciales que deben seguir su evolución. Es recomendable, pues, que el médico que propone tal tratamiento haga las siguientes comprobaciones:

- El paciente entiende la importancia del tratamiento y él mismo o un responsable cercano puede realizar correctamente la técnica de autoadministración. Puede proporcionarse material explicativo.
- El paciente es capaz de comprender y presumiblemente identificar las posibles complicaciones de su enfermedad y/o derivadas del tratamiento (hemorragias, progresión de la ETV, síntomas de TEP, etc.)
- Sería deseable recabar el consentimiento informado de que accede a dicho tratamiento y de que ha recibido las instrucciones pertinentes.

### Seguimiento de los pacientes

- Determinar claramente, según las posibilidades organizativas, quién seguirá al paciente: atención primaria, unidades de hospitalización domiciliaria, consultas externas de hospital, etc.
- En cualquier caso debe elaborarse un informe explícito para que sea posible controlar las posibles complicaciones.
- Debe realizarse una instrucción específica en esta enfermedad del personal de enfermería.
- Deben programarse las visitas al domicilio del paciente.

El personal facultativo o de enfermería podrá evaluar la situación y, en caso de pacientes o familiares responsables, puede bastar el contacto telefónico cada 2 o 3 días del paciente o cuidador con la enfermera o facultativo para detectar cualquier posible incidencia. En las visitas se atenderá a la posible aparición de las complicaciones del tratamiento anticoagulante o de la enfermedad.

Se supervisará, asimismo, el tránsito de las HBPM a anticoagulantes orales (ACO) y el posterior control de estos mediante el INR, mediante hoja específica de instrucciones y plan de control. El tratamiento con ACO puede iniciarse al mismo tiempo del diagnóstico de la ETV<sup>13</sup>, junto con las HBPM, cuyas dosis no difieren de las utilizadas en el hospital. En estos casos, el control de laboratorio deberá realizarse cada 2 días y suspender la HBPM cuando el INR esté por encima de 2 durante al menos 2-3 días consecutivos. También, el ACO puede iniciarse 5-7 días después del tratamiento con HBPM cuando el paciente acude a la clínica de forma ambulatoria. Por último, el tratamiento a largo plazo con HBPM, especialmente con las formas de administración de una sola inyección al día, puede ser una alternativa a los ACO en caso de contraindicación de éstos.

### Facilitar la accesibilidad al hospital

- Debe determinarse claramente el proceso de actuación en caso de complicaciones: teléfono de localización del personal sanitario responsable, acudir a urgencias si hay hemorragias graves, etc.
- Sería conveniente facilitar una forma de contacto o vía preferente con servicios de urgencia hospitalarios y extrahospitalarios.

### Satisfacción, calidad de vida y coste-efectividad del tratamiento ambulatorio

Es evidente, como se ha señalado recientemente, que una vez garantizada la seguridad y la efectividad de los tratamientos “no hay mejor sitio que en casa”<sup>27</sup> para el tratamiento de estos procesos. Varios estudios que han examinado la aceptación y el beneficio en cuanto a calidad de vida del tratamiento ambulatorio, además del ahorro de costes, han señalado beneficios en el dominio del funcionamiento social y altos grados de aceptabilidad y comodidad en la autoadministración en tal régimen<sup>28,29</sup>. Por otra parte, otros estudios que valoran la relación coste-efectividad del tratamiento domiciliario de pacientes con ETV encuentran una reducción de costes en torno a los 1.600 dólares por paciente<sup>1</sup>. En nuestro centro se estimó un ahorro de 1.680 euros por paciente tratado ambulatoriamente durante 10 días<sup>30</sup>.

### Bibliografía

1. Stein PD, Huang HL, Afzal A, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in a General Hospital. Relation to age, sex and race. *Chest*. 1999;116: 909-13.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:370-2.
3. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2002;122:1440-56.
4. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005;365:1163-74.
5. Anderson FA Jr, Zayaruzny M, Heit JA, et al. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2007;82:777-82.
6. Cohen AT, Agnelli G, Frederick A, et al, for the VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.

7. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008;131 Supl 2:2-9.
8. Baglin T. Venous thromboembolism in hospitalised patients: a public health crisis? *Br J Haematol*. 2008;141:764-70.
9. Grupo Multidisciplinario para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Sociedad Española de Medicina Interna; Madrid; 2006.
10. Heit J, Melton LJ, Lohse CM, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs. community residents. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:1102-10.
11. Segal JB, Bolger DT, Jenckes MW, et al. Outpatient therapy with low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism: a review of efficacy, safety and costs. *Am J Med*. 2003;115:298-308.
12. Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
13. 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:S454-545.
14. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost*. 2000;83:209-11
15. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2005;165:733-8.
16. Grau E, Tenias JM, Real E, et al. Home treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin: long term incidence of recurrent venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2001;67:10-4.
17. Monreal Bosch M, coordinador. Programa educacional de la ETV por especialidades. Madrid: S&H Medical Science Service; 2006.
18. Janjua M, Badshah A, Matta F, et al. Treatment of acute pulmonary embolism as outpatients or following early discharge. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2008;100:756-61.

19. Hull RD. Treatment of pulmonary embolism: the use of low molecular-weight heparin in the inpatient and outpatients settings. *Thromb Haemost*. 2008;99:502-10.
20. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost*. 2000;84:548-52.
21. Aujesky D, Roy P-M, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2006;27:476-81.
22. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost*. 2004;91:1232-6.
23. Jiménez D, Yúsen RD, Otero R, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*. 2007;132:24-30.
24. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100:943-8.
25. Wells PS, Forgie MA, Simms M, et al. The outpatient bleeding risk index. Validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2003;163:917-20.
26. Juárez Alonso S. Tratamiento anticoagulante de la enfermedad tromboembólica en Urgencias. *Emergencias*. 2002;14 Supl 2:S48-56.
27. Moores LK. There's no place like home. *Chest*. 2007;132:7-8.
28. O'Brien R, Levine M, William A, et al. Economic evaluation of outpatient treatment with low molecular weight heparin for proximal vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1999;159:2298-304.
29. Harrison L, McGiunis J, Crowther M, et al. Assessment of outpatient treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *Arch Intern Med*. 1998;158:2001-3.
30. Montes J, González L, Amador L, et al. Tratamiento domiciliario de la trombosis venosa profunda. Comparación de costes con la hospitalización convencional. *An Med Interna (Madrid)*. 2005;22:369-72.

# CAPÍTULO XV

## Nuevos anticoagulantes

---

MANUEL MONREAL

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Badalona. Barcelona.*

### Introducción

Los nuevos anticoagulantes orales aprobados por la European Medicines Agency (EMA) o en desarrollo clínico (como dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) han demostrado una eficacia y seguridad no inferiores a las de enoxaparina en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) tras la artroplastia de cadera o de rodilla, y cuentan con la ventaja de su administración por vía oral. En la prevención de la ETV posquirúrgica, un anticoagulante oral puede no suponer una ventaja clara durante los primeros días (mientras el paciente está ingresado) respecto a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Pero, una vez el paciente es dado de alta hospitalaria, puede permitir una mayor adhesión a la prolongación de la profilaxis durante 3-4 semanas. Además, los nuevos anticoagulantes no precisan ajustes según el peso corporal, no interfieren con los alimentos ni con la mayoría de otros fármacos (a excepción de algunos muy concretos, definidos claramente en sus respectivas fichas técnicas) y no precisan ajustes de dosis en función de ninguna prueba biológica.

## Farmacología

Los nuevos anticoagulantes actúan sobre el factor X activado (Xa) o sobre la trombina (IIa). Los inhibidores del factor Xa pueden actuar de forma indirecta (a través de la antitrombina) como fondaparinux, idraparinux y SSR126517, o directa, como rivaroxabán y apixabán. Por otra parte, dabigatrán inhibe de forma directa y reversible a la trombina<sup>1</sup>.

Dabigatrán tiene un peso molecular de 471 daltons y es un inhibidor directo y reversible de la trombina<sup>2</sup>. Se administra como profármaco (dabigatrán etexilato), que es rápidamente convertido por las esterasas intestinales en su metabolito activo, dabigatrán. Esta conversión finaliza en el hígado y aproximadamente el 20% del fármaco es metabolizado y excretado por el sistema biliar, mientras que el resto es eliminado intacto por el riñón. Su metabolización no depende del sistema del citocromo P450 y, por lo tanto, el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo<sup>3</sup>. Puede administrarse conjuntamente con alimentos. Su biodisponibilidad es del 6,5%. Para absorberse en el tracto digestivo precisa un medio ácido, por lo que se administra en cápsulas que contienen “pellets” de dabigatrán etexilato junto con ácido tartárico. La concentración plasmática máxima de dabigatrán se alcanza 2 h después de su administración. La semivida es de 8 h cuando se administra una dosis única, y de 14 a 17 h después de varias dosis<sup>4</sup>. Su administración prolonga el tiempo de trombo-plastina parcial activado (TTPA), pero su efecto no es dependiente de la dosis, no afecta al tiempo de protrombina (TP), pero sí prolonga el tiempo de coagulación de la ecarina de forma dependiente de la dosis.

Rivaroxabán es un derivado de la oxazolidinona con un peso molecular de 436 daltons, que inhibe de forma directa y selectiva

al factor Xa<sup>5</sup>. Se absorbe en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 80% y no interacciona con la ingesta de alimentos. La concentración plasmática máxima de rivaroxabán se alcanza a las 3 h y su semivida es de 5-9 h en jóvenes, y de 11-13 h en ancianos<sup>6</sup>. Su excreción es dual, ya que un tercio de la molécula se elimina intacta por el riñón con la orina y los 2 tercios restantes se metabolizan en el hígado, eliminándose la mitad por la vía biliar al intestino y la otra mitad de la molécula metabolizada con la orina. Se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Rivaroxabán prolonga el TP y el TTPA de forma dependiente de la dosis, aunque la inhibición del factor Xa es la mejor prueba de laboratorio para el control de su actividad.

Apixabán es un inhibidor oral del factor Xa con un peso molecular de 460 daltons. Como rivaroxabán, inhibe tanto la enzima libre, como la presente en los complejos de protrombina<sup>7</sup>. Es absorbido en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 50%. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 3 h. Tras la administración de varias dosis del fármaco, la semivida es de 9-14 h. Se metaboliza en el hígado por mecanismos dependientes del citocromo CYP 3A4, y por mecanismos independientes. Apixabán prolonga el INR y el TTPA dependiente de la dosis, pero su efecto en estas pruebas de coagulación es mínimo a concentraciones terapéuticas. La inhibición del factor Xa es la prueba preferida para el control de su actividad.

## Experiencia clínica

Tanto dabigatrán etexilato como rivaroxabán han sido evaluados para la profilaxis tromboembólica en pacientes en los que se realiza artroplastia total de cadera o rodilla, y han sido los resulta-

dos de estos ensayos clínicos pivotaes los que han determinado la reciente aprobación de ambos productos para las indicaciones mencionadas por la EMEA. Apixabán está siendo todavía sometido a ensayos clínicos en fase III, por lo que no va a ser revisado en el presente artículo.

### Dabigatrán frente a enoxaparina en cirugía ortopédica mayor

En el ensayo clínico RE-NOVATE, se aleatorizó a 3.494 pacientes en los que se realizó artroplastia total primaria de cadera para recibir 150 o 220 mg diarios (con una primera dosis de 75 o 110 mg, respectivamente, administrada entre las 1 y las 4 h tras la finalización de la cirugía) de dabigatrán etexilato, o bien 40 mg de enoxaparina iniciada 12 h antes de la cirugía y después diariamente durante 28-35 días<sup>9</sup>. La variable principal de eficacia se definió como la combinación de trombosis venosa profunda en la flebografía bilateral sistemática, embolia pulmonar y muerte por cualquier causa. No hubo diferencias significativas en la incidencia de dicha variable, como se muestra en la **tabla 1**. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la variable secundaria (la suma de embolia pulmonar no fatal, trombosis venosa proximal y muerte relacionada con la ETV), ni en la incidencia de hemorragias graves.

En el ensayo clínico RE-MODEL, se aleatorizó a 2.076 pacientes en los que se realizó artroplastia total de rodilla para recibir también 150 o 220 mg diarios de dabigatrán etexilato (con la misma posología que en el estudio anterior), o 40 mg de enoxaparina también desde 12 h antes de la cirugía, durante 6-10 días<sup>9</sup>. No hubo diferencias significativas en la variable principal de eficacia, en la secundaria (cuyas definiciones coinciden con las del estudio RE-NOVATE), ni en las hemorragias graves, como muestra la **tabla 1**.

Tabla 1. Principales resultados de los ensayos que comparan dabigatrán frente a enoxaparina

Estudios	Variable principal de eficacia	Variable secundaria de eficacia	Hemorragias graves
RE-NOVATE			
(prótesis de cadera)			
Dabigatrán 220 mg	6,0% (0,96%)	3,10%	2,00%
Dabigatrán 150 mg	8,6% (0,86%)	4,30%	1,30%
Enoxaparina 40 mg	6,7% (0,35%)	3,90%	1,60%
RE-MODEL			
(prótesis de rodilla)			
Dabigatrán 220 mg	36,4% (0,14%)	2,60%	1,50%
Dabigatrán 150 mg	40,5% (0,57%)	3,80%	1,30%
Enoxaparina 40 mg	37,7% (1,3%)	3,50%	1,30%

Entre paréntesis: porcentaje de trombosis sintomáticas.

Variable principal de eficacia: combinación de trombosis venosa profunda en la flebografía sistemática, embolia pulmonar y muerte por cualquier causa.

Variable secundaria de eficacia: la suma de embolia pulmonar no fatal, trombosis venosa proximal y muerte relacionada con la ETV.

Hemorragias graves: hemorragia clínicamente relevante asociada con: a) descenso de más de 2 g/dl de hemoglobina; b) hemorragia que requiere trasfusión de al menos 2 unidades de sangre o concentrados de hemáties; c) hemorragia mortal, retroperitoneal, intracraneal, ocular o del canal medular; o d) que requiera suspender el tratamiento, o que precise de una reintervención.

Las 2 dosis estudiadas de dabigatrán (220 y 150 mg) han demostrado tener una eficacia y una seguridad similares a las de enoxaparina, lo cual permitiría una flexibilidad de dosis con la dosis inferior (75 mg de inicio y 150 mg en la dosis total diaria) en los pacientes que puedan tener mayor tendencia a incrementar los valores plasmáticos.

## Rivaroxabán frente a enoxaparina en la cirugía ortopédica mayor

En el ensayo clínico RECORD-1 se aleatorizó a 4.541 pacientes intervenidos de artroplastia primaria de cadera para recibir 10 mg de rivaroxabán por vía oral una vez al día, entre las 6 y las 8 h después del final del acto operatorio, o bien 40 mg de enoxaparina subcutánea, iniciada 12 h antes de la intervención y con la siguiente dosis administrada entre 6 y 8 h tras el cierre de la herida, continuando con las mismas dosis cada 24 h, durante una media de 35 días<sup>10</sup>. Rivaroxabán redujo significativamente tanto la variable principal de eficacia (compuesta de trombosis venosa profunda en la flebografía bilateral sistemática, embolia pulmonar no mortal o muerte por cualquier causa) respecto de enoxaparina: del 3,7 al 1,1% ( $p < 0,001$ ), como la secundaria (las mismas variables que en los ensayos de dabigatrán): del 2,0 al 0,2% ( $p < 0,001$ ), tal como se muestra en la **tabla 2**. La incidencia de hemorragia grave en ambos grupos no fue estadísticamente distinta.

En el ensayo clínico RECORD-3 se aleatorizó a 2.531 pacientes intervenidos de artroplastia total de rodilla para recibir 10 mg al día de rivaroxabán oral administrado a las 6-8 h tras la finalización de la cirugía o 40 mg de enoxaparina subcutánea, iniciada 12 h antes de la cirugía y con la siguiente dosis administrada entre 6 y 8 h tras el cierre de la herida, continuando con una dosis diaria entre 10 y 14 días<sup>11</sup>. La variable principal de eficacia ocurrió en el 9,6 y el 18,9%, respectivamente (**tabla 2**), con una reducción relativa del riesgo del 49% ( $p < 0,001$ ). La variable secundaria de eficacia ocurrió en el 1,0 y el 2,6%, respectivamente ( $p = 0,01$ ). De nuevo, la incidencia de hemorragia grave no fue estadísticamente diferente (el 0,6 frente al 0,5%).

Tabla 2. Principales resultados de los ensayos que comparan rivaroxabán frente a enoxaparina

Estudios	Variable principal de eficacia	Variable secundaria de eficacia	Hemorragias graves
RECORD 1 (prótesis de cadera)			
Rivaroxabán 10 mg	1,1% <sup>a</sup> (0,3%)	0,2% <sup>b</sup>	0,30%
Enoxaparina 40 mg	3,7% (0,5%)	2,00%	0,10%
RECORD 3, (prótesis de rodilla)			
Rivaroxabán 10 mg	9,6% <sup>a</sup> (0,7%)	1,0% <sup>c</sup>	0,60%
Enoxaparina 40 mg	18,9% (2,0%)	2,60%	0,50%

Entre paréntesis: porcentaje de trombosis sintomáticas.

Comparaciones entre pacientes: <sup>a</sup> $p < 0,05$ ; <sup>b</sup> $p < 0,01$ ; <sup>c</sup> $p < 0,001$ .

Variable principal de eficacia: combinación de trombosis venosa profunda en la flebografía sistemática, embolia pulmonar y muerte por cualquier causa.

Variable secundaria de eficacia: la suma de embolia pulmonar no fatal, trombosis venosa proximal y muerte relacionada con la enfermedad tromboembólica venosa.

Hemorragias graves: hemorragias mortales, que afecten un órgano crítico o que requiriesen reintervención, así como hemorragias clínicamente evidentes fuera de la zona quirúrgica y asociadas con un descenso de más de 2 g/dl de hemoglobina, o que requirieran trasfusión de al menos 2 unidades de sangre.

Por último, ambos fármacos son seguros también para el conjunto de efectos adversos, tanto en cuanto a la posible afección hepática, como a posibles efectos adversos cardiovasculares de otro tipo.

## Limitaciones

### Anestesia regional

La administración de fármacos anticoagulantes puede entrar en conflicto con la realización de técnicas anestésicas regionales, en las que es imprescindible el mantenimiento de la integridad hemostática. Por ello, se han desarrollado protocolos de seguridad

que permiten la tromboprofilaxis con máxima eficacia y la realización de las técnicas anestésicas regionales con la máxima seguridad, basados tanto en el fármaco empleado, como en la dosis y el momento en que se realiza su administración<sup>12</sup>. En el momento actual, ni dabigatrán ni rivaroxabán poseen suficientes pruebas científicas como para poder establecer unas recomendaciones óptimas en la realización concomitante de las técnicas de anestesia regional con seguridad. Pero es necesario distinguir las siguientes situaciones:

- Anestesia subaracnoidea de punción única: es posible el empleo de cualquiera de ellos en el protocolo habitual, tras la realización de una punción subaracnoidea única, sin catéter permanente, no traumática ni repetida.
- Anestesia peridural con catéter permanente: se desaconseja el empleo de dabigatrán si la técnica empleada conlleva la colocación de catéter permanente para analgesia en el postoperatorio. Para la administración de rivaroxabán se establecen unos tiempos de seguridad teóricos descritos en su ficha técnica de 18 h para la retirada del catéter desde la administración de la última dosis del fármaco, y al menos 6 h desde esta maniobra hasta la siguiente dosis.

### **Pesos extremos y edad avanzada**

No es necesario el ajuste de dosis de dabigatrán en pacientes con pesos corporales extremos (< 50 o > 110 kg), pero se recomienda un control clínico estrecho (en busca de signos de hemorragia o anemia) durante el tratamiento. En ancianos (> 75 años) se recomienda reducir la dosis a 150 mg, ya que esta dosis ha demostrado también eficacia y seguridad. Rivaroxabán no requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos o con pesos corporales extremos.

### **Insuficiencia renal**

Cerca del 80% del dabigatrán circulante se excreta por los riñones. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), la experiencia clínica es limitada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. Por ello, se recomienda disminuir la dosis de dabigatrán en estos pacientes a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg, y está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. No es necesario un ajuste de dosis de rivaroxabán en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave debe usarse con precaución, y no se recomienda su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

### **Administración concomitante de alimentos o fármacos**

El consumo de alcohol y el hábito tabáquico no modifican la farmacocinética de dabigatrán. Debe utilizarse la dosis de 150 mg de dabigatrán en pacientes que reciben amiodarona. Debe determinarse el valor de las ALT antes de una intervención quirúrgica, y está contraindicado el uso de dabigatrán en caso de enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. También está contraindicado el uso concomitante de quinidina, y debe utilizarse con precaución si se administran verapamilo, claritromicina o rifampicina. No se recomienda el uso concomitante de dabigatrán con clopidogrel y antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa. No se observaron interacciones con diclofenaco, pero al usar antiinflamatorios no esteroideos de semividas de eliminación >12 h se recomienda una estrecha vigilancia en busca de signos de hemorragia.

Rivaroxabán puede usarse (con precaución) en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh),

pero está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Tampoco se aconseja su uso en pacientes tratados con inhibidores del citocromo CYP 3A4 o la glucoproteína P, como los antimicóticos azólicos (ketoconazol) y los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (ritonavir). También debe tenerse precaución al administrar rivaroxabán con naproxeno, ácido acetilsalicílico o clopidogrel.

## Bibliografía

1. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1843-53.
2. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs.* 2008;68:1699-709.
3. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36:386-99.
4. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:285-95.
5. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem.* 2005;48:5900-8.
6. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehisdorf M. Safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of BAY 59-7939: an oral, direct, factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:873-80.
7. Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S, et al. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem.* 2007;50:5339-56.
8. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip repla-

- cement : a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;370:949-56.
9. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2178-85.
  10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-75.
  11. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776-86.
  12. Llau JV, De Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, Torres LM. Anticlotting drugs and anaesthetic and analgesic techniques: an update of the safety recommendations. *Eur J Anaesth.* 2007;24:287-98.

