

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA. INTERROGANTES 2003

Dr. JORGE ALBERTO MANERA. Servicio Clínica Médica. Sanatorio Británico

Introducción

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (E.T.V.) representa un espectro de enfermedad que incluye la Trombosis Venosa Profunda (T.V.P.) y el Embolismo Pulmonar (E.P.).

Ambos procesos son frecuentemente no sospechados clínicamente, provocando un significativo retraso en el diagnóstico y la terapéutica, con el consiguiente substancial incremento en la morbimortalidad por éstas patologías.

El E.P. generalmente resulta de una T.V.P. de las venas profundas de los miembros inferiores, incluyendo las venas poplíteas.⁽¹⁾

Así, el 40% de los pacientes con T.V.P. asintomáticos poseen centellogramas con ventilación-perfusión y/o teletorax con alta probabilidad de E.P.⁽²⁾, **siendo éste último la causa más frecuente de muerte posible de ser prevenida en pacientes hospitalizados.**

El manejo más racional es entonces la Prevención Primaria en los pacientes de riesgo.

Resumiendo los **Fundamentos para la Profilaxis** de la E.T.V. serían :

- Su alta prevalencia en pacientes hospitalizados
- La naturaleza habitualmente silente de ésta patología
- La morbimortalidad y costos potenciales
- Su posible manifestación inicial como E.P. fatal
- La profilaxis es más costo-efectiva e inocua que la vigilancia intensiva selectiva, es decir la realización de estudios y tratamiento en el paciente sintomático.

Existiendo hoy una profusa y abundante bibliografía acerca de los beneficios de la Profilaxis refrendada por numerosos trabajos, ensayos clínicos y metaanálisis, hay sin embargo **Barreras para su utilización masiva**, a saber :

- Impresión errónea que la E.T.V ha disminuido su frecuencia hasta convertirse en poco importante. Si bien las técnicas quirúrgicas, los tiempos anestésicos, la permanencia en reposo etc. han experimentado grandes avances, los estudios necrópsicos siguen demostrando hoy que la E.T.V. constituye una causa mayor de morbimortalidad.
- Temor al sangrado mayor o a los hematomas de los abordajes quirúrgicos
- Percepción errónea de la magnitud del problema y de los beneficios de la Profilaxis. Así, desde una perspectiva individual (interpretación falaz de una Medicina sólo basada en la experiencia personal por encima de una basada en la Evidencia) es difícil apreciar la eficacia de la Profilaxis pero sí altamente observables sus fracasos y complicaciones.

A pesar de lo antedicho y en forma progresiva desde hace ya varios años la práctica de la Profilaxis se ha extendido y haciendo cada vez más frecuente, sobre todo en pacientes quirúrgicos de riesgo.

Mucho ha ayudado a esto el concepto de **Estratificación de Riesgo** (leve, moderado, alto y muy alto riesgo) en los citados pacientes.⁽³⁾

Es dable recordar entonces que constituyen pacientes del más alto riesgo tromboembólico los que padecen o son sometidos a :

- Mayores de 40 años frente a Cirugía Mayor portadores de Neoplasias, estados de Hipercoagulabilidad o con antecedentes previos de E.T.V.

- Artroplastias de cadera o rodilla
- Cirugía de fractura de cadera
- Trauma mayor
- Lesión de médula espinal

Por ejemplo, sin profilaxis se producen T.V.P. en más del 25% de los pacientes de Cirugía General (con un 1,6% de E.P. sintomático) y en más del 60% de las Artroplastias de cadera (con un 7-11% de E.P. sintomático)⁽³⁾.

Esta actualización intentará responder a los interrogantes actuales acerca de la Profilaxis de la E.T.V.

Cinco son hoy las áreas de estudio y debate acerca de ésta temática⁽⁴⁾

1) Momento de la administración de la primera dosis en el paciente quirúrgico :

Para la mayoría de los pacientes la dosis inicial de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) puede ser suministrada 10-12 horas **antes** del acto quirúrgico (como es práctica habitual en Europa) o 12-24 horas **después** (como se utiliza en los EEUU).

Sin embargo continua siendo éste tópico motivo de controversias.

Así por ejemplo en Cirugía Ortopédica la Profilaxis Preoperatoria no posee claras ventajas con respecto a la Postoperatoria.⁽⁴⁾

	Pre (12 hs.)	Post (12-24 hs.)	Peri (2 hs. Pre-4 hs. Post)
T.V.P.	19,2%	14,4%	12,4%
Sangrado	1,4%	2,5%	6,3%

Un concepto importante a remarcar es que, independientemente del momento de la dosis inicial, la primera dosis postoperatoria **debe ser postergada hasta que la hemostasia esté asegurada** basado en el examen del área quirúrgica y el volumen de los drenajes.

2) Duración óptima de la Profilaxis en pacientes quirúrgicos de alto riesgo :

En forma convencional la Profilaxis es administrada en éstos casos durante los 5- 14 días de hospitalización.

Sin embargo la evidencia muestra que el riesgo de E.T.V. persiste mucho tiempo después del acto quirúrgico; es empero necesario remarcar que la incidencia, por ejemplo en Artroplastias, de evento mayor (E.P. fatal) luego de Profilaxis corta (7- 10 días) es baja y del 0,05% a 3 meses (es decir 1 cada 2000 operados)⁽⁵⁾

Pero la eficacia en disminuir el riesgo relativo sobre todo de T.V.P. y sus posteriores morbilidades, avalada en numerosos estudios, promueve la utilización de la **Profilaxis extendida (3- 4 semanas)** en pacientes de alto riesgo post-alta : obesos, inmovilizaciones prolongadas, antecedentes de E.T.V. previa etc.. Este criterio sería válido aún en términos económicos, donde el costo-beneficio de la Profilaxis supera los costos de la E.T.V. ya declarada.

Se cree que la warfarina en dosis ajustadas a RIN de 2- 3 puede ser también efectiva y segura para la Profilaxis extendida, como una alternativa aceptable a las HBPM, aunque éstas últimas poseen menor riesgo de sangrado y su aplicación es más sencilla al no requerir supervisión laboratorial.

En Artroplastias , campo donde se ha investigado en forma exhaustiva, está demostrado que la Profilaxis extendida disminuye la E.T.V. tanto sintomática como asintomática (de diagnóstico mediante flebografías)^{(6) (7) (8) (9)}

Permanece sin estar debidamente aclarada la exacta duración óptima de la Profilaxis extendida.

3) Duración óptima de la Profilaxis en pacientes quirúrgicos o clínicos luego de un evento inicial (Prevención Secundaria) :

Continúa también siendo un tópico todavía no resuelto claramente.

Siempre se deberá tener en cuenta y balancear la posibilidad de eventos recurrentes y sus consecuencias versus el riesgo de sangrado.

Podríamos como orientación resumir que :

- Los pacientes con factores de riesgo reversibles y limitados en el tiempo (por ejemplo pacientes jóvenes con E.T.V. postquirúrgicas) deberán recibir Profilaxis por **3 meses**.
- Los pacientes con un segundo evento producido o factores de riesgo persistentes deberán recibir Profilaxis por **12 meses**.
- Los pacientes con E.T.V. de causa idiopática o no identificada deberán recibir Profilaxis **al menos durante 12 meses**. Se ha demostrado sin embargo que el beneficio de la disminución de eventos recurrentes persiste durante el tratamiento pero no luego de la suspensión del mismo, siendo alto el riesgo de recidiva en los casos de E.T.V. idiopática.⁽¹⁰⁾

También es de mencionar que a fin de evitar complicaciones de esta terapia, se han ensayado dosis bajas de warfarina con RIN ajustado entre 1,5-2 en éstos casos de E.T.V. recurrente idiopática, con aparente éxito.⁽¹¹⁾

4) Uso de nuevos Agentes Antitrombóticos :

Existiría la necesidad de desarrollar nuevos Agentes Antitrombóticos con una mayor eficacia y seguridad, basados en mecanismos de acción selectivos sobre específicos factores de la coagulación.

Así se están investigando nuevos fármacos dentro de categorías o familias con actuación sobre determinados puntos o sitios del sistema de coagulación.

Ejemplos de los mismos, y que de seguro se utilizarán en la practica clínica en un futuro cercano, podríamos citar :

- Inhibidores del complejo factor VIIa-factor tisular, como la Proteína C2 anticoagulante del nematode (**NAPc 2**); ésta ha demostrado en estudios disminuir la incidencia de T.V.P. en grado superior a las HBPM en Artroplastias.⁽¹²⁾
- Inhibidores directos de la trombina, como el **melagatran** SC y el **ximelagatran** VO, fármacos que también han sido comparados con las HBPM en Artroplastias.⁽¹³⁾
- Inhibidores selectivos del factor Xa, como el **fondaparinux** sobre el cuál existen abundantes trabajos de investigación sobre todo de Profilaxis en Cirugía Ortopédica pero también en Cirugía General (y en el Tratamiento de T.V.P. establecidas y en Síndromes Coronarios agudos) .⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

5) Profilaxis en pacientes Clínicos Hospitalizados :

Existe hoy una emergente preocupación acerca de la problemática de la E.T.V. en los pacientes clínicos internados.

Es remarcable, y seguramente sorprendente, señalar que los estudios necrópsicos demuestran que **sólo 1 de cada 4 pacientes fallecidos por E.P. fatal ha sido sometido recientemente a prácticas quirúrgicas** y que un porcentaje tan alto como del 2,5% de enfermos clínicos hospitalizados con patologías múltiples padecen E.P. fatal.⁽¹⁷⁾

Sin profilaxis la T.V.P. se presenta en el 10-26% de éstos pacientes, pudiendo ser mayor aún en grupos específicos y así superar al de los quirúrgicos de leve o moderado riesgo.

A pesar de lo antedicho y de la utilidad demostrada de la Profilaxis, tanto de la HNFBD como de las HBPM, ésta práctica está poco extendida fundamentalmente por la heterogenicidad del

grupo, la falta de claras recomendaciones y la escasez de estudios controlados, salvo en I.M.A y Accidente Cerebrovascular Isquémico.⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

Referente a éstas últimas citadas patologías las Recomendaciones de la 6ta. Conferencia de Consenso en Terapia Antitrombótica del American College of Chest Physicians normatiza⁽³⁾ :

- Para pacientes con IMA, Profilaxis con Heparina no fraccionada a bajas dosis (HNFBD) SC o anticoagulación terapéutica con Heparina sódica EV (grado IA)
- Para pacientes con ACV isquémico y movilidad disminuída, HNFBD, HBPM o danaparoid SC (todas recomendaciones grado IA)

Para poder avanzar en el terreno de otros grupos de pacientes debemos entonces, al igual que se utiliza en pacientes quirúrgicos, intentar establecer categorías o estratificaciones de riesgo, con miras a desarrollar **Sistemas de Scores**.

Así el riesgo en pacientes clínicos dependería entonces de tres factores principales :

- La Enfermedad actual
- Las Intervenciones médicas (farmacológicas u otras)
- Los Factores Intrínsecos o subyacentes del paciente

a) Enfermedad actual : ésta puede ser clasificada como de riesgo alto, moderado o bajo, a saber:

• De alto riesgo	Lesión de médula espinal (100% padecen T.V.P.) Stroke (55% padecen T.V.P.) I.C.C. (40% padecen T.V.P.) Shock Estados trombofílicos
• De moderado riesgo	Pacientes en U.T.I (33% padecen T.V.P.) I.M.A (24% padecen T.V.P.) I.C. Neoplasias avanzadas Inmovilizados con enfermedades inflamatorias activas
• De bajo riesgo	Menores de 40 años en reposo, no complicados

b) Intervenciones médicas :son reconocidas como contribuyentes importantes en agravar el riesgo de padecer E.T.V. Así por ejemplo ciertos esquemas de quimioterapia antineoplásica, el uso de tamoxifeno o la presencia de catéteres venosos centrales aumentan la frecuencia de T.V.P.

c) Factores Intrínsecos o subyacentes : éstos son reconocidos en la actualidad como tan importantes como la circunstancia clínica inmediata (o enfermedad actual) en determinar el riesgo en el paciente clínico.

Un creciente número de éstos factores han sido identificados y de ellos los pertenecientes al subgrupo de los dependientes de factores moleculares hereditarios o adquiridos están ganando creciente importancia, como las deficiencias de Proteína C, S o antitrombina III y la más reciente descrita mutación del Factor V de Leiden.

Así el Leiden Thrombophilia Study ha demostrado en cuanto al riesgo relativo e incidencia de padecer un primer episodio de T.V.P. lo siguiente :

	Riesgo relativo	Incidencia anual
Normal	1	0,001
Hiperhomocisteinemia	2,5	0,02
Anovulatorios	4	0,03
Factor V Leiden heterocigota	7	0,06
A.C.O más Leiden	35	0,29
Factor V Leiden homocigota	80	0,5 a 1

Muchos pacientes clínicos poseen múltiples factores que tienen efecto acumulativo sobre el riesgo total, aumentando la dificultad en predecir la estratificación del riesgo con seguridad.

Se ha intentado entonces, modificando un modelo primariamente diseñado para pacientes quirúrgicos, **desarrollar un diagrama combinando los riesgos relacionados con la Enfermedad con los riesgos derivados de los Factores predisponentes del paciente**, estratificándolos según Niveles de riesgo.⁽¹⁷⁾

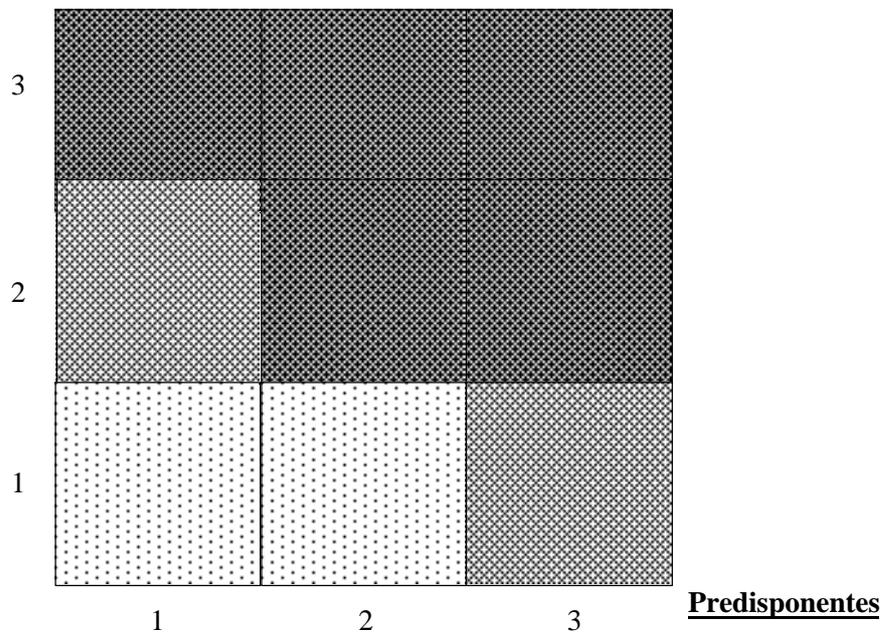
a) riesgo de la Enfermedad Actual :

Alto (3)	A.C.V. isquémico con parálisis Descompensación aguda E.P.O.C en ARM Sepsis
Moderado (2)	I.M.A I.C.C grados NYHA III-IV Descompensación aguda E.P.O.C en reposo estricto Enfermedad inflamatoria aguda en reposo estricto
Bajo (1)	Enfermedad inflamatoria aguda sin reposo estricto Quimioterapia con Port implantado

b) riesgo de los Factores Predisponentes :

Alto (3)	Trombofilia Antecedente de E.T.V. Neoplasias
Moderado (2)	Mayores de 70 años Embarazo Anovulatorios Síndrome nefrótico
Bajo (1)	Deshidratación Poliglobulia o trombocitosis Terapia hormonal de reemplazo Obesidad Várices severas

Riesgo Agudo



Así todo el desarrollo de recomendaciones requiere evidencias de eficacia de agentes específicos, en dosis específicas y en poblaciones claramente definidas.

En éste sentido, dos recientes trabajos demuestran que la enoxaparina a 40 mg/ día SC es efectiva en la profilaxis de pacientes con Enfermedad Cardiopulmonar Aguda o Enfermedades Infecciosas, éstos son :

MEDENOX en 1102 pacientes mayores de 40 años en reposo con I.C.C, insuficiencia respiratoria aguda, infección o enfermedad inflamatoria aguda. Flebografías. Enoxaparina 6- 14 días versus placebo disminuyó 63% E.T.V.⁽¹⁷⁾

THE PRINCE en 665 pacientes mayores de 18 años en reposo con ICC o enfermedad respiratoria severa. Test del dímero D y flebografías a los positivos. Enoxaparina versus HNFBD 10 +/- 2 días , igual eficacia con menos complicaciones sangrantes.⁽²⁰⁾

También se ha diseñado un modelo fármaco-económico para mensurar el costo y el costobeneficio de la aplicación de Enoxaparina en pacientes clínicos hospitalizados con patologías agudas de riesgo; el análisis revela que la Profilaxis es costoefectiva en términos de incremento del gasto (1,2-2,4% costo internación) versus costo de la E.T.V. evitada.⁽²¹⁾

Temas a resolver : Interrogantes 2004

Todavía persisten aún hoy más puntos oscuros , conflictivos y de debate, como ser :

- **Determinación de “end points” finales relevantes** y de real significado clínico; así por ejemplo ha sido cuestionada la utilidad de la profilaxis en pacientes clínicos en cuanto a la disminución del E.P. fatal.
- **Duración de la profilaxis en pacientes clínicos internados** (cuando suspender?).
- **Profilaxis en pacientes clínicos ambulatorios** y rol de la profilaxis en Atención Primaria a domicilio en pacientes clínicos.
- Rol de los anticoagulantes orales, el AAS y los métodos mecánicos **en los pacientes clínicos**.
- Utilidad del **ajuste de dosis según peso y del monitoreo laboratorial** con el uso de las HBPM.
- Comparación de la **eficacia con los diferentes agentes**.

BIBLIOGRAFIA

1. ATS Guidelines. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice Guidelines. Am.J.Respir.Care Med. 1999;160:1043-1050
2. Moser K.M. et al. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA 1994;271:223-225
3. Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001;119:132S-175S
4. Agnelli G. Unresolved issues in the prevention and treatment of venous thromboembolism. Semin.Thromb.Hemost. 2002;28(Suppl2):33-40
5. Douketis J.D. Short duration prophylaxis against venous thromboembolism after hip or knee replacement : a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. Arch.Intern.Med 2002;162:1465-1471
6. Hull R.D. et al. Extended out-of-hospital LMWH prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty : a systematic review. Ann.Intern.Med.2001;135:858-869
7. Cohon A.T. et al. Extended thromboprophylaxis with LMWH reduce symptomatic venous thromboembolism following lower limb arthroplasty; a metaanalysis. Thromb.Haemost. 2001;85:940-941
8. Eikelboom J.W. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement; a metaanalysis of the randomised trials. Lancet 2001;358:9-15

9. Prandoni P. et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty. *Arch.Intern.Med.* 2002;162:1966-1971
10. Agnelli G. et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N.Engl.J.Med* 2001;345:165-169
11. Ridker P.M. Long term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N.Engl.J.Med.* 2003;348:1425-1434
12. Lee A. et al. Dose-response study of NAPc 2 in prevention of postoperative venous thromboembolism after total knee replacement. *Circulation* 2001;104:74-78
13. Eriksson B.I. et. al. A dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran and its subcutaneous form, melagatran compared with dalteparin in the prophylaxis of thromboembolism after hip or knee replacement. *Thromb.Haemost.* 2002;87:231-237
14. Bauer K.H. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *J.Knee Surg.* 2001;345:1305-1310
15. Cheng J.W. Fondaparinux: a new antithrombotic agent. *Clin.Ther.* 2002;24:1757-1769
16. Turpie A.G. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features and prevention. *BMJ* 2002;325:887-890
17. Haas S.K. Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalized medical patients. *Semin.Thromb.Hemost.* 2002;28:577-583
18. Enders J.M. Prevention of venous thromboembolism in acute medical illness. *Pharmacotherapy* 2002;22:1564-1578
19. Samama M.M. et.al. 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
20. Kleber F.X. Comparison of the LMWH enoxaparin with unfractional heparin in the prevention of venousthromboembolic events in medical patients with severe cardiopulmonary diseases. *Thromb.Haemost.* 1999(Suppl.)1552 (Abst.)
21. De Lissovoy G. et al. Economic evaluation of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in seriously ill medical patients : a U.S. perspective. *Am.L.Manag.Care* 2002;8:1082-1088