Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Prevención de la enfermedad trombótica venosa

Prof. Dr. Alcides A. Greca (*)

La incidencia anual de tromboembolismo pulmonar (TEP) es de 0.1%; oscilando entre el 0.01% en adultos jóvenes hasta el 1% en mayores de 60 años, y es causa de elevada morbimortalidad[1,2]. Más de la mitad de tales eventos se originan en la trombosis venosa profunda (TVP). Las complicaciones alejadas de este último cuadro incluyen el síndrome postrombótico y el TEP recurrente[3], por lo cual resulta de fundamental importancia la prevención.

La patogenia de la TVP involucra tres factores que se conocen como triada de Virchow: **a) daño de la pared venosa, b) estasis venosa y c) hipercoagulabilidad**. El daño del endotelio provoca que éste pierda la capacidad inhibir la coagulación e iniciar el proceso fibrinolítico. La estasis debida a inmovilización u obstrucción venosa inhibe el clearance y dilución de los factores activados de la coagulación. Por fin, los estados trombofílicos congénitos o adquiridos promueven el proceso trombótico[4,5]. La TVP es un fenómeno multifactorial y resulta por lo general de una combinación de factores de riesgo[6].

CONDICIONES CLÍNICAS DE RIESGO

- Edad mayor de 40 años
- Inmovilización prolongada o parálisis
- Enfermedad tromboembólica previa
- Cáncer
- Cirugía mayor (abdomen, pelvis, extremidades inferiores)
- Obesidad
- Venas varicosas
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Infarto de miocardio
- Accidente cerebrovascular
- Fractura de pelvis, cadera o piernas
- Catéter venoso
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Síndrome nefrótico
- Uso de estrógenos
- Anomalías de la hemostasia congénitas o adquiridas

(*) **Prof. Dr. Alcides A. Greca**

Profesor Titular de la 1º Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y Director de la Carrera Universitaria de Postgrado de Especialización en Clínica Médica - Universidad Nacional de Rosario - Argentina.
Jefe del Servicio de Clínica Médica - Hospital Provincial del Centenario – Rosario – Argentina

Correspondencia a: Entre Ríos 190 – 7º B
(2000) Rosario - Argentina
e-mail: algreca@clinica-unr.org

De acuerdo con el número de factores presente, los pacientes pueden clasificarse en categorías de riesgo. En la siguiente tabla se esquematiza el porcentaje de TVP en función del número de factores de riesgo.

ASOCIACIÓN ENTRE TVP Y FACTORES DE RIESGO

Número de factores de riesgo	TVP %
0	11
1	24
2	31
3	50
>= 4	100

Fuente: Anderson & Wheeler, 1995

Las situaciones a considerar en la prevención de TVP son:

1.- Profilaxis en cirugía y situaciones médicas de riesgo:
- Medidas generales
- Métodos mecánicos
- Aspirina
- Baja dosis de heparina no fraccionada (HNF)
- Baja dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) (dalteparina, enoxaparina).
- Heparinoides
- Hirudinas
- Pentasacáridos
- Anticoagulantes orales
- Dextranes

2.- Evaluación de anormalidades de la coagulación:

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org
Septiembre de 2007

- Deficiencias de proteína C, proteína S y antitrombina III
- Anticuerpos antifosfolipídicos
- Niveles de homocisteína plasmática en ayunas
- Mutación del factor V Leiden

Los niveles de evidencia considerados para establecer las recomendaciones, de acuerdo con la United States Preventive Service Task Force (USPSTF), son:

I Evidencia obtenida de por lo menos un estudio adecuadamente diseñado, randomizado y controlado.

II-1 Evidencia obtenida de estudios adecuadamente diseñados y controlados, sin randomización.

II-2 Evidencia obtenida de estudios adecuadamente diseñados, de cohortes o caso-control, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación.

II-3 Evidencia obtenida de múltiples series con o sin intervención. Los resultados dramáticos de experimentos no controlados se consideran en este tipo de evidencia.

III Opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos, o comunicaciones de comités de expertos.

Profilaxis en cirugía y situaciones médicas de riesgo

Medidas generales

Movilización y ejercicios de piernas: **La inmovilidad aumenta en 10 veces el riesgo de TVP**.[7] Un metaanálisis de estudios randomizados controlados encontró que el reposo en cama no resulta beneficioso en ninguna condición médica.[8] En pacientes inmovilizados los ejercicios de piernas reducen la venostasis y deben ser recomendados (evidencia I, II-1).

Hidratación, hemodilución y flebotomía: La hemoconcentración aumenta la viscosidad de la sangre y reduce el flujo, especialmente en las venas profundas de las piernas de pacientes inmovilizados[9], debiendo asegurarse una **buena hidratación** (evidencia II-3). Existe insuficiente evidencia para recomendar la hemodilución o la flebotomía (excepto para la policitemia vera).[10]

Recomendación: La adecuada hidratación, la movilización temprana y los ejercicios de piernas deben ser incentivados en todos los pacientes inmovilizados.

Métodos mecánicos

Los métodos mecánicos que provocan movilización pasiva de los miembros inferiores, imitan las contracciones musculares y aumentan el volumen y la velocidad del flujo venoso[11].

Incluyen: - Medias de compresión elástica graduada (MCEG)

- Compresión neumática intermitente (CNI)
- Bombas mecánicas para pies

Los métodos mecánicos están indicados **en los enfermos con riesgo aumentado de sangrado que hagan peligrosa la profilaxis farmacológica**. Están **contraindicados en aquellos pacientes con riesgo de necrosis cutánea isquémica y con neuropatía periférica**[12].

- Medias de compresión elástica graduada (MCEG)

Un metaanálisis de estudios controlados randomizados en prevención de TVP encontró que la misma ocurría en el 8.6% de los pacientes tratados contra el 27% de los controles (OR 0.34, 95% CI 0.25, 0.46)[12], por lo cual se puede decir que **las MCEG son efectivas en la prevención de TVP en pacientes quirúrgicos** (evidencia I) y son preferibles las medias que cubren hasta por encima de la rodilla. La siguiente tabla resume las contraindicaciones y las precauciones que se deben observar con este método.

CONTRAINDICACIONES	PRECAUCIONES
Edema masivo de miembro inferior	Seleccionar tamaño adecuado
Edema pulmonar (p.ej.: insuficiencia cardíaca)	Aplicación cuidadosa
Enfermedad arterial periférica severa	Controlar diariamente y observar la circunferencia del miembro
Neuropatía periférica severa	Remover diariamente por no más de 30 minutos
Deformidad severa de miembro inferior	
Dermatitis	

El metaanálisis antes mencionado demostró que la efectividad de las MCEG aumentaba significativamente cuando se la asociaba a profilaxis farmacológica (evidencia I). Un estudio observacional multicéntrico[13] encontró que **el método combinado era más efectivo** que la profilaxis farmacológica aislada (evidencia II).

- Compresión neumática intermitente (CNI)

Los dispositivos de compresión neumática comprimen la pantorrilla y/o el muslo a una presión de 35-40 mm. Hg. durante 10 segundos por minuto, y así **estimulan la fibrinólisis**[14]. Se utilizan desde inmediatamente antes y durante la cirugía y deben ser reemplazados por MCEG en el postoperatorio ya que pueden causar molestia en el paciente consciente.

Metaanálisis de estudios de prevención de TVP en cirugía no ortopédica y ortopédica (especialmente reemplazo de cadera) demostraron reducción del riesgo de un 68%[15] y lo mismo mostraron estudios observacionales. Un estudio controlado y randomizado reciente demostró que la combinación de CNI con heparina no fraccionada redujo el riesgo de TEP en cirugía cardíaca del 4% al 1.5% (reducción de riesgo de 62%).[16] **La CNI es efectiva en la prevención de TVP en pacientes quirúrgicos y asociada a bajas**

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

dosis de heparina reduce el riesgo de TEP en cirugía cardíaca (evidencia I-II).

- Bombas mecánicas para pies

Son dispositivos que han sido utilizados en cirugía ortopédica y estudios randomizados controlados han demostrado que son eficaces para prevenir la TVP asintomática. No existe evidencia en cambio, de que puedan reducir la TVP sintomática o el TEP. La tolerancia puede ser pobre (disconfort) y son capaces de producir necrosis cutánea.[17,18,19] (evidencia I).

Recomendación: Los métodos mecánicos (MCEG y CNI) son efectivos en la prevención de TVP en pacientes quirúrgicos. La combinación con bajas dosis de heparina aumenta la efectividad.

Aspirina

Un metaanálisis de 53 estudios randomizados controlados de antiagregación (aspirina) en cirugía general y ortopédica mostró significativa reducción en TVP asintomática (26 vs. 35%), TEP (0.6 vs. 1.6%) y TEP fatal (0.2 vs. 0.6%) con una tendencia no significativa a menor mortalidad y un aumento significativo de sangrado mayor.[20,21] Estos resultados fueron confirmados por el estudio PEP (Pulmonary Embolism Prevention)[22] que evaluó 13356 pacientes operados de fractura de cadera y 4088 pacientes sometidos a artroplastia electiva randomizados para recibir aspirina (160 mg./día comenzando preoperatoriamente y continuando por 35 días) o placebo, adicionando "cualquier otro método de tromboprofilaxis considerado necesario". La combinación de todos los estudios arrojó los siguientes hallazgos: reducción no significativa de mortalidad total (3.9 vs. 4.0%), aumento significativo en sangrado mayor (7.7 vs. 6.2%) con similar reducción de TVP sintomática y TEP. También se observó reducción significativa de TEP fatal (0.2 vs. 0.6%): Número necesario a tratar (NNT) 250 (evidencia I). En la siguiente tabla se resumen las contraindicaciones y precauciones que deben observarse con el uso de aspirina.

CONTRAINDICACIONES	PRECAUCIONES
Sangrado activo - hemofilia - anticoagulantes orales - plaquetas < 70000/mm3. Lesiones sangrantes o potencialmente sangrantes - várices esofágicas - úlcera péptica - sangrado gastrointestinal o intracraneal reciente (3 meses) - aneurisma o angioma intracraneal	Asma Alcoholismo, daño hepático severo Daño renal severo Traumatismo mayor o cirugía neurológica u ocular Bloqueo espinal o epidural Anemia (Hb < 10 g/dl)

La aspirina asociada a dosis bajas de heparina tiene tendencia a aumentar no significativamente la eficacia en la prevención de TVP y el riesgo de sangrado.[22] **Suspender la aspirina en pacientes que la toman por cardiopatía isquémica para dar heparina no reduce el sangrado perioperatorio porque el efecto antiplaquetario de la aspirina dura una semana y entraña el riesgo de que la misma no sea indicada en el posoperatorio**. La heparina en baja dosis **no está contraindicada en pacientes que reciben aspirina**.

El uso de **clopidogrel (en especial en asociación con aspirina) se ha asociado con aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria, requerimiento de transfusiones y reoperación hemostática** en cirugía de by pass coronario. La aprotinina, un inhibidor de proteasa, ha sido aprobada para disminuir este riesgo.[23, 24]

Recomendación: La aspirina a razón de 150 mg/día, comenzando preoperatoriamente y continuándose por 35 días es efectiva en la prevención del tromboembolismo venoso asintomático y sintomático en pacientes quirúrgicos.

Heparina no fraccionada (HNF) y de bajo peso molecular (HBPM)

La HNF y las diversas HBPM difieren en su manufactura, química y biología pero no está claro si estas características afectan su eficacia clínica o sus equivalencias.[25] La administración de la heparina es subcutánea en dosis inferiores a las que se utilizan para el tratamiento de la TVP o del TEP. En tales dosis, **tiene poco efecto sobre el tiempo de tromboplastina activado (APTT)**. Las HBPM tienen vida media más larga que la HNF por lo cual **pueden darse una vez por día** en lugar de cada 8-12 horas como se hace con la HNF. La duración de la profilaxis es de **al menos 5 días** (duración de la mayoría de los estudios controlados randomizados) o hasta externación si ésta se produce antes. Los pacientes ortopédicos o con enfermedades inmovilizantes podrán requerir profilaxis más prolongada.

Un metaanálisis que incluyó un gran estudio randomizado controlado encontró que bajas dosis subcutáneas de HNF redujeron significativamente la incidencia de TVP asintomática, TVP sintomática, TEP fatal y no fatal y mortalidad total. Asimismo, registró un aumento (4-6%) de sangrado mayor. Sin embargo, no se observó aumento de sangrado fatal (evidencia I).[26,27] Otros estudios con HBPM encontraron eficacia preventiva y riesgo de sangrado similar al de la HNF.[28,29]

En pacientes con traumatismo espinal se observa el desarrollo de trombosis venosa en el 40%, siendo el período de máximo riesgo las dos semanas posteriores al trauma. **La HNF se ha mostrado efectiva en la prevención pero con una inaceptable incidencia de sangrado**. La mejor estrategia parece ser la **asociación de CNI, bajas dosis de HBPM y MCEG**.[30,31]

En politraumatizados, un estudio de 344 pacientes sin evidencia de sangrado intracerebral comparó bajas dosis de HNF y HBPM en las 36 horas posteriores al trauma. La HBPM redujo la incidencia de trombosis venosa de 44 a 31% (p=0.014) y de trombosis

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

proximal de 15 a 6% (p=0.09). El sangrado mayor apareció en 6 pacientes (1.7%), de los cuales 5 recibían HBPM.[32]

En otras situaciones médicas como el **stroke isquémico con paresias o plejias**, en el cual la trombosis venosa se produce en un 42% de los pacientes, **la HBPM ha demostrado la mayor efectividad en la prevención**.[33]

A partir de la demostración de la HNF, los estudios controlados randomizados con HBPM utilizaron esta forma de heparina para el grupo control en lugar de placebo o profilaxis inespecífica, por motivos éticos (evidencia I).

Comparando los resultados de HNF y HBPM contra aspirina, se encontró que la heparina aumenta el riesgo de sangrado mayor pero al mismo tiempo reduce la mortalidad total en cirugía no ortopédica pero no en la ortopédica (evidencia I).

Otro metaanálisis de estudios controlados randomizados demostró que la heparina tuvo igual efectividad en la prevención de TVP asintomática y de TEP sintomático en pacientes con enfermedades médicas que en pacientes quirúrgicos[34] (evidencia I)

La dosis recomendada de HNF es 5000 U por vía subcutánea cada 8-12 horas o 7500 U cada 12 horas. La dosis de HBPM depende del tipo utilizado (ej.: 100 U/kg. de dalteparina, 20-40 mg. de enoxaparina cada 24 horas). El **comienzo preoperatorio** suele estar indicado por la formación de trombos durante el acto quirúrgico, **si bien el riesgo de sangrado, aunque bajo puede ser inaceptable en pacientes sometidos a anestesia peridural**.[33] En estos casos, **el inicio de las inyecciones en el postoperatorio, también se ha mostrado efectivo**. Aplicar las inyecciones **lejos de las heridas** minimiza el riesgo de hematomas.[27] El control del efecto anticoagulante no está indicado en la mayoría de los pacientes debido al escaso efecto de estas dosis sobre el APTT. Sin embargo, en los siguientes pacientes se recomienda controlarlo (o bien controlar niveles de factor Xa)[35]

- embarazo de alto riesgo
- presencia de complicaciones como hemorragia o sobredosis accidental
- pacientes con falla renal
- pacientes obesos (se debe tener especial cuidado cuando se indica la dosis por kg. de peso)

La **trombocitopenia asociada con el uso de heparina** (TAH) está mediada inmunológicamente y aparece entre 5 y 10 días (hasta 20 días) después de la iniciación de la administración de heparina. El mecanismo de producción es la formación de **anticuerpos dirigidos contra complejos de heparina y factor 4 plaquetario** que se fijan en la superficie de las plaquetas y activan los receptores Fc.[33] Es **independiente de la dosis** tanto de HNF como de HBPM. Esta última, sin embargo, **está menos frecuentemente asociada con el desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios, debido a su menor afinidad por el factor 4 de las plaquetas**.[33] En pacientes con antecedente de TAH, **no debe utilizarse HBPM por la alta reacción cruzada** con los anticuerpos productores del cuadro. El diagnóstico de TAH debe considerarse cuando se produce una **caída del 50% o mayor del recuento plaquetario**. Su presentación suele estar asociada con trombosis (evidencia II). [36, 37] La lepirudina se mostró más efectiva que el dextran para el manejo de este cuadro.[36] (evidencia I).

En los pacientes que van a recibir heparina por 5 o más días, se debe obtener un recuento plaquetario basal a fin de detectar la TAH por monitoreo periódico. Se deberá suspender la heparina en tal caso, y utilizar como posible alternativa la lepirudina. **La warfarina es una buena alternativa terapéutica una vez que el recuento plaquetario haya superado 100 x 10^9/L**.[36]

El **uso prolongado de heparina** (más de 12 semanas) se asocia con un riesgo aumentado de **osteoporosis y fracturas**.[36] **Las HBPM presentan menos riesgo que la HNF** en pacientes mayores[36] (evidencia II).

La HNF es el anticoagulante de elección en el embarazo, dado que, a diferencia de la warfarina, no atraviesa la placenta. La HBPM también se ha mostrado efectiva y segura en estudios descriptivos.[33]

En caso de sangrado menor, la simple suspensión de la heparina es suficiente debido a su corta vida media. Si el sangrado tiene mayor magnitud, deberá utilizarse protamina, teniendo en cuenta que ésta es **menos efectiva en el antagonismo de las HBPM que de HNF**.[36,38]

Recomendación: Tanto HNF como HBPM son efectivas en la prevención de la TVP sintomática y asintomática en pacientes médicos y quirúrgicos. Se debe obtener un recuento basal de plaquetas y hacer un control periódico en los pacientes que reciben tratamiento por 5 días o más. Se debe suspender la droga cuando el recuento plaquetario cae en un 50%. La lepirudina o la warfarina (una vez recuperadas las plaquetas) son buenas alternativas terapéuticas.

Heparinoides

El danaparoide es útil en la prevención de TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica.[39] Es también, una alternativa terapéutica en pacientes con TAH y puede utilizarse como prevención a corto plazo cuando existe el antecedente de esta condición.

Hirudinas

Son bloqueantes directos de la trombina y no requieren (como la heparina) de antitrombina circulante. **La desirudina por vía subcutánea ha demostrado ser segura y superior a la HNF y a la HBPM enoxaparina en la prevención de TVP asintomática en cirugía de reemplazo de cadera o rodilla**.[40,41,42] No existen datos sobre prevención de TEP o mortalidad. La lepirudina es efectiva en el tratamiento de pacientes con TAH.[36]

Pentasacáridos

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

El fondaparinux es un pentasacárido sintético altamente selectivo que inhibe indirectamente el factor Xa. Un metaanálisis de estudios con pacientes ortopédicos ha demostrado que es **más efectivo que las HBPM en la reducción de TVP asintomática**.[43] Sin embargo **no tuvo mayor efectividad en la disminución de TVP sintomática, TEP o mortalidad**.

Anticoagulantes orales

La warfarina **es efectiva** para la prevención de TVP[44,45], pero **no es utilizada sistemáticamente debido a que requiere el control diario de la Relación Internacional Normalizada (RIN) para el tiempo de protrombina y porque se asocia con un aumento del riesgo de sangrado luego del trauma y la cirugía, como así también siguiendo a la anestesia epidural**.[15]

Las contraindicaciones y precauciones incluyen:

- trastornos hemorragíparos
- lesiones sangrantes o potencialmente sangrantes
- anestesia espinal o epidural
- embarazo (debido a toxicidad fetal)

En pacientes crónicamente anticoagulados (p.ej.: fibrilación auricular o portadores de prótesis valvulares cardíacas) que están inmovilizados por enfermedad, traumatismo o cirugía, la continuación de la anticoagulación puede ser adecuada para la prevención de TVP. Sin embargo, se debe controlar el RIN (manteniéndolo entre 2.0 y 2.5) a fin de ajustar la dosis para balancear el riesgo de trombosis con el de sangrado. (evidencia III). **Si existe preocupación por el potencial sangrado se debe suspender la anticoagulación oral antes de la cirugía indicando la combinación de HNF o HBPM con métodos mecánicos una vez que el RIN esté por debajo de 2.0** (evidencia III).

Recomendación: En pacientes con tratamiento anticoagulante a largo plazo que están inmovilizados por enfermedad, trauma o cirugía, mantener el tratamiento con un RIN entre 2.0 y 2.5 es una adecuada prevención de TVP. En pacientes quirúrgicos de alto riesgo de sangrado, seleccionados, suspender la warfarina y reemplazarla por HNF o HBPM asociada a métodos mecánicos, es una buena alternativa.

Dextranes

La efectividad de los dextranes intravenosos en la prevención de TVP asintomática es **inferior a la de las heparinas**. Sus efectos colaterales incluyen reacciones alérgicas (raramente anafilaxis), sangrado y sobrecarga volémica (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca).[44]

En mujeres que han sido sometidas a cirugía de cesárea se ha observado hipertono uterino, distress fetal y aumento significativo de muerte fetal.[46]

Por las razones antes mencionadas **el uso de dextranes está muy limitado en la prevención de TVP y contraindicado en la insuficiencia renal y cardíaca así como en el período periparto**.

Evaluación de anormalidades de la coagulación

La búsqueda de estados trombofílicos debe encararse en individuos jóvenes con **historia de tromboembolismo recurrente o con antecedentes de TVP o TEP en uno o más familires de primer o segundo grado de consanguinidad**. Las anormalidades de laboratorio asociadas con estos cuadros incluyen **deficiencias de antitrombina III, proteína C, proteína S y plasminógeno, hiperhomocisteinemia, altos títulos de anticuerpos antifosfolipídicos y resistencia congénita a la proteína C activada**.

Esta última condición tiene una base molecular que consiste en la sustitución de adenina por guanina en el nucleótido 1691 del factor V en uno de los sitios donde la proteína C ejerce su efecto inactivador por hendidura del factor V. Esta alteración ha recibido la denominación de mutación del factor V Leiden y aumenta el riesgo de trombosis entre 4 y 10 veces en heterocigotas y entre 50 y 100 veces en homocigotas.

La verdadera incidencia de recurrencia en pacientes con trombofilia que abandonan la anticoagulación luego de un primer episodio de TVP o TEP es desconocida, pero por lo general **se prefiere la anticoagulación de por vida** antes que la suspensión a los 6 meses con advertencia al paciente de volver rápidamente a la consulta si reaparecen los síntomas.[47]

En base a análisis retrospectivos de pacientes con deficiencias de proteína C, proteína S o antitrombina III, la prevalencia de TVP o TEP a lo largo de la vida es del 50%.[48,49] Los episodios son raros antes de los 18 años y se suelen producir en situaciones de riesgo (p.ej. cirugía ortopédica) por lo cual algunos expertos recomiendan **profilaxis agresiva en tales situaciones ya que la seguridad y eficacia de la anticoagulación definitiva en estos enfermos no está definitivamente establecida**.

La presencia de estados trombofílicos (en particular la mutación del factor V Leiden) se relacionan con un riesgo aumentado de trombosis en mujeres que toman anticonceptivos orales.[50,51]

En mujeres con historia de tromboembolismo durante el embarazo o con estados trombofílicos, la incidencia de recurrencia en un nuevo embarazo se estima en 4 a 15%. La administración de 7500-10000 U de HNF cada 12 horas se ha demostrado efectiva en la prevención pero se ha asociado con un leve aumento del riesgo de sangrado y de fracturas osteoporóticas. En el posparto se sugiere continuar con warfarina. En este período el riesgo es máximo en mujeres con deficiencia de proteína S.[52]

El síndrome antifosfolipídico se caracteriza por riesgo aumentado de trombosis arterial y venosa, pérdida fetal recurrente y otros trastornos durante el embarazo. La terapia anticoagulante oral para mantener un RIN de 3.0 se recomienda como el mejor regimen para prevenir la trombosis en mujeres no gestantes. Dado que dicho regimen se asocia con embriopatía y pérdida fetal, **las mujeres embarazadas con este diagnóstico que no tienen historia de TVP deben**

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

recibir profilaxis convencional con heparina y aquellas con trombosis previa una dosificación ajustada (terapéutica) de heparina.[53] Esta misma conducta se aconseja en embarazadas con prótesis valvulares cardíacas, si bien en estos casos la eficacia de la heparina no está definitivamente establecida.[54]

Recaída de la TVP

Los pacientes que son **anticoagulados por período breve (6 a 12 semanas)** por TVP de pantorrilla no complicada tienen un **20% de riesgo de propagación del trombo hacia una TVP proximal**. **El riesgo de recurrencia es de 8 a 30%**, y el de **desarrollar síndrome postrombótico 1.8 al 20%**.[55, 56] La anticoagulación oral a largo plazo supone un **riesgo del 2% anual de hemorragia mayor**. Este tipo de anticoagulación para prevenir la recurrencia debe considerarse en **pacientes con antecedentes de TVP recurrente, genotipo protrombótico, factores de riesgo permanente, cáncer y TVP idiopática de pantorrilla**.

Autor:
Prof. Dr. Alcides A. Greca
Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica – Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Rosario - Argentina

Correspondencia a:
Entre Ríos 190 – 7º B (2000) Rosario - Argentina
e-mail: algreca@clinica-unr.org

El autor no declara conflicto de intereses.

Recibido: 15/08/07
Aceptado para publicación: 20/08/07

© 2007 Clínica-UNR.org
Todos los derechos reservados

Bibliografía:

1. Bates SM, Ginsberg JS: Treatment of deep-vein thrombosis. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 268-277.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158:585-593.
3. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125:1-7.
4. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999;353:1167-1173.
5. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. Semin Vasc Med 2001;1:7-26.
6. Parodi R, Greca A. Anticoagulación. En: Battagliotti C, Greca A. Terapéutica Clínica. Editorial Corpus. Rosario, Argentina. 2005.
7. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Thromb Haemost 2001; 86: 452-63.
8. Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. Lancet 1999; 354: 1229-33.
9. Lowe GDO. Blood rheology and venous thrombosis. Clin Hemorheol 1984; 4: 571-88.
10. Pearson TC. Rheology of the absolute polycythaemias. Baillieres Clin Haematol 1987; 1: 637-64.
11. Fuchs S, Heyse T, Rudofsky G, et al. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis. A randomised comparison in trauma patients. J. Bone Joint Surg 2005; 87 B: 1117-1122.
12. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update software.
13. Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, Turner RM, Bertina RM, Turpie AG, et al. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. European Concerted Action on Thrombosis. Thromb Haemost 1999; 81: 879-86.
14. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. Ann Surg 1997; 226: 306-13.
15. Nicolaides AN, Arcelus J, Belcaro G, Bergqvist D, Borris LC, Buller HR, et al Prevention of venous thromboembolism. European Consensus Statement, 1-5 November 1991, developed at Oakley Court Hotel, Windsor, UK. Int Angiol 1992; 11: 151-9.
16. Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP, Coordes C, Eisenberg S, Leidenfrost R. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. Chest 1996; 109: 82-5.
17. Wilson NV, Das SK, Kakkar VV, Maurice HD, Smibert JG, Thomas EM, et al. Thrombo-embolic prophylaxis in total knee replacement. Evaluation of the A-V Impulse System. J Bone Joint Surg 1992; 74: 50-2.
18. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. J Bone Joint Surg Br 1999; 81: 654-9.
19. Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. J Bone Joint Surg Am 1998; 80: 1158-66.
20. Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. J Bone Joint Surg 1995; 77: 6-10.
21. Murray DW, Carr AJ, Bulstrode CJ. Pharmacological thromboprophylaxis and total hip replacement. J Bone Joint Surg 1995; 77: 3-5.
22. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet 2000; 355: 1295-302.

23. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? Eur Heart J. 2005; 26(6): 576-83.
24. Lindvall G, Sartipy U, van der Linden J. Aprotinin reduces bleeding and blood product use in patients treated with clopidogrel before coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2005 Sep; 80(3): 922-7.
25. Fareed J, Haas S, Sasahar A. Past, present and future considerations on low molecular weight heparin differentiation: an epilogue. Semin Thromb Hemost 1999; 25 Suppl 3: 145-7.
26. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomised trials in general, orthopedic and urologic surgery. N Engl J Med 1988; 318: 1162-73.
27. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thirwell J. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial. Lancet 1977; 1: 567-9.
28. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta analyses. Br J Surg 1997: 84: 750-9.
29. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis; meta-analysis based on original patient data. Thromb Res 2001; 102: 295-309.
30. Green D. Prophylaxis of thromboembolism in spinal cord-injured patients. Chest 1994;102:Suppl A:649S-651S.
31. Merli GJ, Crabbe S, Doyle L, Ditunno JF, Herbision GJ. Mechanical plus pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. Paraplegia 1992;30:558-562.
32. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med 1996;335:701-707.
33. Weitz JL. Low molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337: 688-699.
34. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmuller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. Thromb Haemost 2000; 83: 14-9.
35. Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? Thromb Haemost 1994; 72: 330-4.
36. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 2001; 119 Suppl 1: 64S-94S.
37. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta analyses. Br J Surg 1997: 84: 750-9.
38. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, 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.
39. Berqvist D, Breddin K, Ten Cate JW, Davidson JF, Haas S, Leyvraz PF et al. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: A pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. Haemostasis 1999; 29: 310-7.
40. Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt B, Baur M, Bach D, Torholm C, et al. Prevention of thromboembolism with the use of recombinant hirudin. Results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractioned heparin in patients having total hip replacement. J Bone Joint Surg Am 1997; 79: 326-33.
41. Eriksson BI, Ekman S, Kalebo P, Zachrisson B, Bach D, Close P. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. Lancet 1996; 347: 635-9.
42. Eriksson BI, Wille-Jorgensen P, Kalebo P, Mouret P, Rosencher N, Bosch P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. N Engl J Med 1997; 337: 1329-35.
43. Bounameaux H, Perneger T. Fondaparinux: a new synthetic pentasaccharide for thrombosis prevention. Lancet 2002; 359: 1710-1.
44. Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. JAMA 1994; 271: 1780-5.
45. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 119 Suppl 1: 132-75.
46. Barbier P, Jonville AP, Autret E, Coureau C. Fetal risks with dextrans during delivery. Drug Saf 1992; 7: 71-3.
47. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. N Engl J Med 1996; 335: 1816-1829.
48. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA. Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons: report of a large kindred and literature review. Ann Intern Med 1992;116:754-761.
49. Hirsh J, Prins MH, Samama M. Approach to the thrombophilic patient for hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994:1543-61.
50. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344: 1527-1535.
51. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. N Engl J Med 1998; 339: 93-104.
52. Finazzi G, Barbui T. Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. Thromb Haemost 1994;71:15-18.

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

53. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. N Engl J Med 1996; 335: 108-114.
54. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 1995;108:Suppl:305S-311S.
55. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Evidence Report/Technology Assessment No. 68. AHRQ Publication No. 03-E012. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality, January 2003. Accessed online March 25, 2005, at: http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/dvtsum.htm.
56. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [published correction appears in Chest 2005;127:416]. Chest 2004; 126(3 suppl): S401-28.

© 2007 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org