

UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
–PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES–

1

Profilaxis en pacientes ambulatorios con patología quirúrgica ortopédica

DRA. AURORA GARCÍA LERÍN

Médico Especialista en Medicina de Familia.

Centro de Salud Almendrales. Madrid

Introducción

En la cirugía ortopédica y traumatológica (COT) la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es muy prevalente y su presencia contribuye a empeorar la evolución del proceso y al aumento de la morbimortalidad¹, especialmente tras cirugía ortopédica mayor (artroplastia de cadera y rodilla, donde su frecuencia sin profilaxis es del 50% y fractura de cadera)².

Teniendo en cuenta además que la clínica de ETE puede ser silente y que el tromboembolismo pulmonar (TEP) fatal podría ser la primera manifestación, la poca sensibilidad que el diagnóstico por eco-doppler presenta en la trombosis venosa profunda (TVP) asintomática y la alta morbilidad a largo plazo que conlleva una TVP no tratada (por un síndrome posflebítico y TVP recurrentes), hace que, al abordar la patología quirúrgica ortopédica, sea necesaria una tromboprofilaxis^{3,4}.

Factores de riesgo

Aunque son bien conocidos los factores de riesgo para la ETE, tanto generales como específicos (Tabla 1)^{1,4,5}, en la COT se presentan unas circunstancias que predisponen, especialmente, al desarrollo de ETE (cirugía traumática de miembros inferiores, posición de los pacientes durante la cirugía, técnicas quirúrgicas muy agresivas que pueden alcanzar planos profundos, utilización de la isquemia durante la cirugía, utilización de cemento acrílico, fresado de las cavidades medulares de los huesos largos etc.).

Hay que tener en cuenta que en muchos pacientes existen varios factores de riesgo, y el riesgo es acumulativo. En base a esto podemos definir diferentes categorías de riesgo para presentar TVP (Tabla 2, donde se presentan también las incidencias estimadas de TVP)^{2,6}.

Factores de riesgo para el sangrado

No podemos olvidar el riesgo de sangrado postoperatorio presente en todas las cirugías pero que en el caso de la COT puede, en muchas ocasiones, relacionarse con la profilaxis anti TVP que se instaura. Por tanto es necesario buscar el equilibrio entre riesgo de trombosis vs riesgo de sangrado entre las alternativas farmacológicas profilácticas cada vez más numerosas, valorando aquellos pacientes que presentan factores que favorecen el aumento de riesgo de sangrado (Tabla 3), en cuyo caso se debe optar por medios profilácticos mecánicos (medias de compresión gradual y medidas de compresión intermitente) que, si bien tienen menos grado de evidencia, presentan menor riesgo hemorrágico¹.

Tabla 1. Factores predisponentes para la ETEV

Factores de riesgo generales	Factores de riesgo específico
ETEVI previa o historia familiar de primer grado de ETEVI	Inmovilidad o parálisis
Neoplasia (activa o con tratamiento hormonal, quimioterapia o radioterapia)	Fractura de cadera, pelvis o extremidades inferiores
Insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular agudo	Cirugía mayor (abdomen, pelvis o extremidades inferiores)
Enfermedades médicas agudas	
Deshidratación	
Ingreso en UCI	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Síndrome Nefrótico	
Síndrome mieloproliferativo crónico	
Síndrome de hiperviscosidad	
Catéter venoso central	
Edad mayor a 40 años	
Compresión venosa (tumor, hematoma, anomalía arterial)	
Obesidad	
Varices	
Uso de estrógenos (anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo)	
Embarazo y Puerperio	
Estado de trombofilia; resistencia a la proteína C, deficiencia de antitrombina, déficit de proteína C y S, defibrinogenemia, anticuerpo antifosfolípido, anticoagulante lúpico, hiperhomocisteinemia	

Fuente: Documento de Consenso CEFyL-Semergen.

Tabla 2. Categorías de riesgo en cirugía

Categoría de riesgo	Características	% TVP distal	% TVP proximal	% EP fatal
Bajo	Cirugía menor Pacientes < 40 años sin otros factores de riesgo*	2	0,4	<0,01
Moderado	Cirugía menor y factores de riesgo* Cirugía en pacientes 40-60 años sin otros factores de riesgo*	10-20	2-4	0,1-0,4
Alto	Cirugía en >60 años Cirugía en < 40 años y factores de riesgo* (ETV previo, cáncer, hipercoagulabilidad)	20-40	4-8	0,4-1,0
Muy alto	Cirugía mayor y múltiples factores de riesgo* (>40 años, cáncer previa ETV) Artroplastia cadera o rodilla Cirugía Fractura de cadera Politraumatismos graves	40-80	10-20	0,2-5,0
Cirugía menor: intervenciones extrabdominales de menos de 45 minutos EP: Embolia pulmonar *ver Tabla 1				

Fuente: J.I. Arcelus Martínez: Evidencia Científica en profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso. Manual de actuación. Colegio Oficial de Médicos de Albacete.

Tabla 3. Factores de riesgo para el sangrado

Factores de riesgo de sangrado	Consenso de Guías
Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios	Alto (1,2,3)
Sangrado activo	Medio-Alto (2,3)
Enfermedades congénitas que producen sangrado (Hemofilia, Enfermedad de von Willebrand, etc.)	Medio-Alto (1,2)
Enfermedad hepática activa	Medio-Alto (2,3)
Sangrado previo mayor	Medio (3)
Ictus agudo	Medio (2)
Trombocitopenia	Medio (2)
HTA descontrolada	Medio (2)
Insuficiencia renal grave	Medio (3)
Duración quirúrgica importante	Medio (3)
Cirugía de recambio de prótesis	Medio (3)

Fuente: Grado de consenso en las guías AAOS 2012, ACCP 2012 y NICE 2010 y Documento de Consenso CEFyL-Semergen.

Tabla 4. Factores de riesgo para el sangrado

Resumen de las recomendaciones de las tres Guías (AAOS, NICE y ACCP) Consenso de Guías	
	Guía AAOS
Uso de eco-Doppler de rutina para el despistaje de ETV postoperatorio	Se desaconseja (fuerte)
Movilizar precozmente al paciente	Se recomienda (consenso)
Uso de profilaxis mecánica o farmacológica	Se recomienda usar cualquiera de las dos o ambas (moderado)
Tipo de profilaxis mecánica	No se recomienda cual es la adecuada (no concluyente)
Tipo de profilaxis farmacológica	No se recomienda cual es mejor (no concluyente)
Comienzo de la profilaxis farmacológica	Discutirlo con el paciente (no concluyente)
Duración de la profilaxis farmacológica	Discutirlo con el paciente (consenso)
Profilaxis en paciente con alto riesgo de ETV	Asociar tromboprofilaxis mecánica y farmacológica (consenso)
Profilaxis en paciente con alto riesgo de sangrado	Suspender los AP(moderado) Solo tromboprofilaxis mecánica (consenso)
Tipo de anestesia	Se recomienda anestesia neuroaxial (moderado)
Filtro de la vena cava	No se recomienda (no concluyente)

Fuente: M.A. Ruiz-Iban. Las nuevas guías de profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en artroplastia de cadera y rodilla electivas ¿Nos acercamos o nos alejamos del consenso?

Guía NICE	Guía ACCP
	Se desaconseja (IB)
Se recomienda	La deambulación en las primeras 48h tras cirugía se considera factor de riesgo de ETV
Se recomienda usar ambas	Se recomienda usar cualquiera: - Mecánica (IC) - Farmacológica (1B) - Ambas (2C)
MCG, dispositivos de compresión plantar, CNI	CNI (IC)
HBPM, fondaparinux, rivaroxaban, dabigatran	HBPM mejor que fondaparinux, apixaban, rivaroxaban, o dabigatran (2B) HBPM mejor que ácido acetilsalicílico o AVK (2C)
Iniciar después de la cirugía	Iniciar o 12 horas antes o 12 horas después (IB)
20-35 días en ATC 10-14 días en ATR	10 o 14 días (IB) y se sugiere extenderlo a 35 días (2B)
Suspender anticonceptivos o terapia hormonal sustitutoria 4 semanas antes Consultar la suspensión de AP No usar profilaxis antitrombotica salvo que el riesgo de ETV sea mayor que el riesgo de sangrado	Usar medidas mecánicas o no usar ninguna medida (2C)
Se recomienda anestesia regional	
Solo en pacientes con riesgo muy alto de ETV e imposibilidad de realizar profilaxis mecánica y farmacológica	Desaconsejado en cualquier paciente

AP: Antiagregante plaquetario. CNI: Compresión neumática intermitente. MCG: Medias de compresión gradual. ATC: Artroplastia total de cadera. ATR: Artroplastia total de rodilla.

Tratamiento profiláctico

Las tres guías de práctica clínica más completas, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, del instituto Nacional de la Salud del Reino Unido), la ACCP (del American College of Chest Physicians) y la AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) han revisado sus recomendaciones de actualización de tromboprofilaxis tras artroplastia de cadera (AC) y artroplastia de rodilla (AR) electivas⁴. Las tres guías coinciden en recomendar de forma unánime el uso de algún tipo de profilaxis en los pacientes que se someten a AR o AC electivas, y usar medidas mecánicas para la profilaxis de eventos tromboembólicos venosos.

Respecto a la profilaxis farmacológica las 3 guías coinciden en señalar que las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux y los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son adecuados para la profilaxis de ETEV, aunque discrepan en sus preferencias de uso, al igual que lo hacen sobre el papel de la aspirina, la heparina no fraccionada (HNF) y los antagonistas de la vitamina K (AVK) en la profilaxis⁷. (Tabla 4)

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS:

- **Movilización precoz:** disminuye el riesgo de ETEV en todos los pacientes.
- **Compresión elástica graduada (CEG):** mediante medias de compresión gradual, que debe ser mayor en la zona distal, favoreciendo el retorno venoso de las piernas. Se utiliza como complemento de otras formas de profilaxis.
- **Compresión neumática intermitente (CNI):** Dispositivo conectado a botas inflables, que produce ciclos de compresión (10 segundos por cada minuto a presiones de 35-40 mm Hg), los cuales se transmiten al sistema venoso provocando el vaciado de las venas profundas de la pantorrilla en dirección proximal. Buena alternativa para los pacientes con riesgo de sangrado.
- **Filtros de cava:** es la interrupción de la vena cava bajo las venas renales. Único mecanismo efectivo para impedir la migración de coágulos de extremidades inferiores hacia el pulmón. Indicada como profilaxis en casos seleccionados.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

- **Anticoagulantes orales (AVK):** Acenocumarol y warfarina. Son antagonistas de la vitamina K, impidiendo la activación de los factores vitamina K-dependientes de la coagulación (II, VII, IX y X), y proteínas C y S. Presentan alto riesgo de sangrado y precisan controles periódicos. Son teratogénicos.

- **Heparina no fraccionada (HNF):** potencia la actividad de la antitrombina III de ahí su efecto antitrombótico. Debido a sus interacciones, a la variabilidad de respuesta en cada individuo, a su compleja eliminación y a su forma de administración (endovenosa en perfusión continua mediante bomba o subcutánea repartiendo la dosis total diaria en dos inyecciones), su uso ha disminuido.
- **Heparinas de bajo peso molecular (HBPM):** son las más indicadas en la tromboprofilaxis debido a su facilidad de dosificación (una única dosis subcutánea), a una menor incidencia de sangrado y a una menor incidencia de trombocitopenia. Además presentan escasas contraindicaciones (presencia de coagulopatía, sangrado activo, lesiones medulares incompletas con hematoma, hemorragia cerebral, alergia a la heparina), por lo que ofrecen ventajas sobre HNF y AVK. Las diferentes HBPM al obtenerse por métodos distintos y presentar diferencias en sus propiedades farmacocinéticas y anticoagulantes, no son intercambiables entre ellas por lo que varían las unidades a aplicar (tabla 5).

Tabla 5. Heparina de bajo peso molecular. Javier Gutiérrez Guisado

Compuesto	PM	Anti-X Anti-II	Dosis en profilaxis COT
Enoxaparina	4.200	3.8	3.000U/12h 4.000U/24h
Dalteparina	6.000	2.7	5.000 U/24h
Nadroparina	4.500	3.6	40U/kg/24h al cuarto día 60U/kg/24h
Tinzaparina	4.500	1.9	75U/kg/24h
Bemiparina	3.600	8	3.500U/24h

Fuente: Protocolos de enfermedad tromboembólica venosa.

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

- **Fondaparinux:** Pentasacárido sintético parenteral cuyo mecanismo de acción es una inhibición selectiva indirecta del factor Xa. Presenta un posible aumento del riesgo hemorrágico. Indicación similar a las HBPM en la tromboprofilaxis.
- **Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD):** Solo están autorizados el rivaroxabán, apixabán y dabigatrán en la profilaxis de la ETV en la cirugía de artroplastia de rodilla y caderas. Se administran por vía oral y no precisan controles. Según la cirugía a realizar las recomendaciones son diferentes según sea cirugía ortopédica mayor o no.^{1,4,10,11} Las recomendaciones sobre indicación y duración del tratamiento profiláctico vienen recogidas en la Tabla 6¹.

Tabla 6. Resumen sobre las recomendaciones sobre tromboprolifaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica y traumatológica

Tipo de patología	Recomendación de la profilaxis (evidencia)	Mínimo (evidencia)
Fractura de cadera	SI (1A)	10-14 días
Prótesis total de cadera	SI (1A)	10-14 días
Prótesis total de rodilla	SI (1A)	10-14 días
Artroscopia de la extremidad inferior	Si factores de riesgo: NO (2B)	
	Con otros factores de riesgo: SI (1B)	7 días (1C)
	En cirugía de ligamentos u otros procedimientos complejos	3 semanas (D)++
Cirugía del miembro superior	Según factores de riesgo	
Cirugía de columna	Según factores de riesgo	Lesión medular >3 meses Cirugía programada 4-6 semanas
Politraumatizado	Según diagnóstico y/o factores de riesgo	Durante la hospitalización
Traumatología de miembros inferiores por debajo de la rodilla	Sin Factores de riesgo: NO (2C)	
	Con factores de riesgo. SI (4)	7 días
Cirugía ortopédica de miembros inferiores	Según Factores de riesgo	7 días

* aspirina: no se recomienda como primera línea de tratamiento porque los fármacos anticoagulantes han demostrado mayor efectividad tromboprolifáctica.

** Recomendaciones según escala SING.

Fuente: Guía ACCP. Guía UIA. Guía NICE. Guía SECOT

Máximo (evidencia)	Método (evidencia)
35 días (2B)	HBPM, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxavan, HNF, dosis ajustadas de AVK, aspirina+ (todo 1B) o CNI (1C)
35 días (2B)	HBPM, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxavan, HNF, dosis ajustadas de AVK, aspirina+ (todo 1B) o CNI (1C)
35 días (2B)	HBPM, fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxavan, HNF, dosis ajustadas de AVK, aspirina+ (todo 1B) o CNI (1C)
15 días (1C) o hasta deambulaci3n total	HBPM o métodos f3sicos si contraindicaci3n para tratamiento anticoagulante (D)++
Hasta deambulaci3n total	
5-7 d3as (pr3tesis en ancianos)	HBPM (D)++
	HBPM o HNF (si Insuficiencia renal) (D)++
Hasta bipedestaci3n y/o inicio de carga Con lesi3n medular HBPM >3 meses	HBPM (D)++
Hasta retirar inmovilizaci3n y/o inicio de carga	HBPM (D)++
Hasta inicio de carga	HBPM (D)++

Documento de Consenso CEFyL-Semergen.

HBPM: heparina de bajo peso molecular. **HNF:** heparina no fraccionada. **AVK:** Anticoagulante anti vitamina K.

→ BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Reyna Gutierrez, L; Carrasco Carrasco, E, et al. Documento de Consenso CEFyL - SE-MERGEN sobre la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en Atención Primaria. EDIMSA Pag 47-58
- ² Toquero de la Torre, F; Arcelus Martínez, JI, et al. Evidencia Científica en Profilaxis y Tratamiento del tromboembolismo venoso. Manual de actuación. Colegio Oficial de Médicos de Albacete. ISBN 978-84-690-7131-1. https://www.comalbacete.net>bddocumentos>GUIA_PROFILAXIS
- ³ Javier Gutiérrez Guisado: Protocolos Enfermedad Tromboembólica Venosa.Actualización 2009 .Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) CAPÍTULO VI Profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica pag 87-101
- ⁴ Ruiz-Iban MA, Díaz-Heredia J, Elías-Martín ME, Martos-Rodríguez LA, Cebreiro-Martínez del Val I, Pascual-Martín-Gamero FJ. Las nuevas guías de profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en artroplastia de cadera y rodilla electivas ¿Nos acercamos o nos alejamos del consenso? Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2012; 56(4):328-337.
- ⁵ Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003 Jun 17;107 (23 Suppl 1):I9-16.
- ⁶ Adín, J; Alonso, MA; Hernández, JL; Martínez, V; Riancho, JA; San José, JM; Sarralde, A; Sedano,C; Tejido, R; Yáñez,L; de Vega,T. Protocolo para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Hospital Universitario Marques de Valdecilla. Servicio Cantabro de salud. 2005.
- ⁷ Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, DahlOE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-325S.
- ⁸ Nicolaidis A, Hull RD, Fareed J; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; North American Thrombosis Forum; International Union of Angiology and Union Internationale du Phlebologie. Orthopedic surgery and trauma. Clin Appl Thromb Hemost. 2013 Mar Apr; 19(2):141-60.
- ⁹ NICE. Venous thromboembolism: orthopaedic surgery. London; 2011 (Modificada en 2013). En: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/venousthromboembolism/venous-thromboembolismnon-orthopaedic-surgery>.
- ¹⁰ Masaragian H, Perin F, Coria H, Mizdraji L, Ameriso N, Rega L. Trombosis venosa profunda en cirugías de tobillo y pie. Algoritmo de profilaxis. Rev Asoc Argent Ortop Traumatol 2019;84(3):252-259. <http://dx.doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2019.84.3.783>.
- ¹¹ Meza Reyes, GE; Esquivel Gómez, E; Martínez del Campo Sánchez; Espinosa -Larrañaga, F; Martínez Guzmán, MAE; Torres González, R; De la Fuente Zuno, JC; Méndez Huerta, JV; Villalobos Garduño, E; Cymet Ramírez, J; Ibarra Hirales, E; Diaz Borjon, E; Aguilera Zepeda, JM; Valles Figueroa, JF; Majluf-Cruz, A. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica de alto riesgo. Gaceta Médica de México.2012;148:144-52.

UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
–PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES–

2

Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa superficial de miembros inferiores

NATIVIDAD VÁZQUEZ GÓMEZ

Medico Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria.

Centro de Salud Auxiliar Moncofar (Castellón)



Introducción

La trombosis venosa superficial (TVS) de miembros inferiores es un proceso inflamatorio frecuente que se asocia a la formación de un coágulo o trombo que afecta a las venas superficiales. Durante mucho tiempo fue considerada una patología banal sin importancia. Esto ha cambiado recientemente, y por tanto su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, el tratamiento óptimo de la TVS continúa sin estar bien establecido pese a los avances en su conocimiento clínico.

Los objetivos del tratamiento de la TVS son^{2,3,5}:

- Aliviar los síntomas locales.
- Evitar la extensión del coágulo a una vena profunda.
- Evitar la recurrencia de la TVS.
- Prevenir el desarrollo de complicaciones embólicas.

El tratamiento de la TVS presenta dos opciones⁹:

Por un lado, el tratamiento sintomático basado en medidas generales, terapia compresiva, y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o el tratamiento con fármacos anticoagulantes.

Tratamiento sintomático

MEDIDAS GENERALES

Elevación de la extremidad para favorecer el retorno venoso.^{3,6}

Colocación de compresas tibias o frías.^{3,6}

Deambulación precoz.³

TERAPIA COMPRESIVA^{1,2,3,6}

Uso de medias de compresión cuya longitud abarque la vena afectada.

Uso de vendaje compresivo en la fase inicial de la enfermedad si existe importante sintomatología local.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (VÍA ORAL)^{1,4}

Proporcionan alivio del dolor e inflamación.

Reducen la extensión y progresión de la TVS.

Ibuprofeno (400/8horas), Naproxeno (500/12horas), con mejor perfil de seguridad cardiovascular.

Duración recomendada 7-14 días.

TRATAMIENTOS TÓPICOS (HEPARINOIDES, AINES TÓPICOS)¹

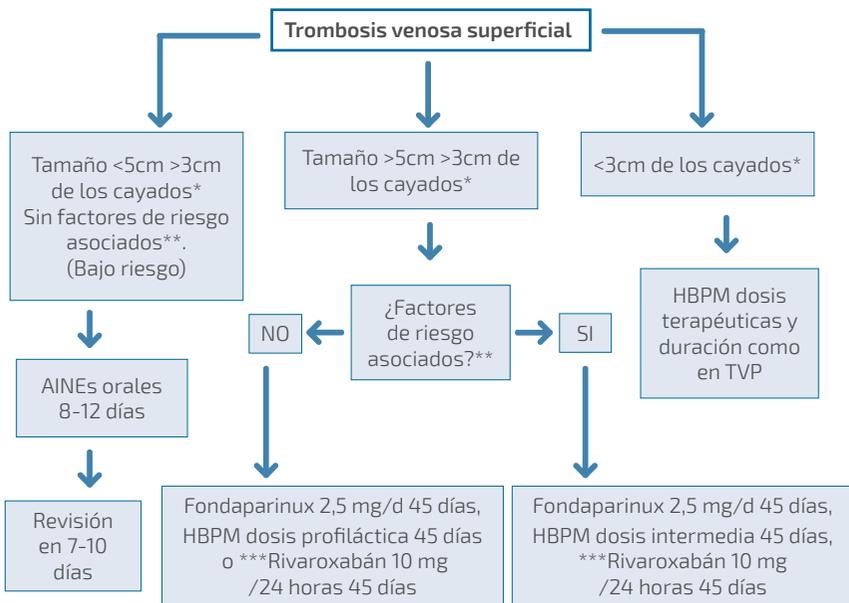
Mejoría clínica.

No efectos sobre recurrencia y la extensión de la TVS.

Tratamiento anticoagulante

Es fundamental para la eliminación del trombo y evitar complicaciones embólicas.

Figura 1. Propuesta de algoritmo para el tratamiento farmacológico de la trombosis venosa superficial



* En algunos estudios se ha considerado una distancia de 5 cm.

** Factores de riesgo asociados con desarrollo de ETEV y recurrencia o extensión de la TVS.

*** No en ficha técnica en España.

Modificado de Frías Vargas, M. et al. Semergen, 2019; 45: 143-212. Algoritmo de tratamiento farmacológico de la trombosis venosa superficial.

La elección del anticoagulante dependerá de los recursos disponibles, posibilidad económica y de las características del paciente (Figura 1). Se sugiere el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) (como dalteparina o enoxaparina), fondaparinux o rivaroxaban^{***3,8}.

Recomendaciones^{1,2,8}

Las recomendaciones terapéuticas deben basarse en la localización y extensión de la TVS, presencia de factores de riesgo, tipo de vena afectada y circunstancias del paciente.

- **TVS a 3 cm o menos del cayado safeno-femoral:** HBPM a dosis terapéuticas (enoxaparina 40-80 mg/día, dalteparina 5.000-10.000 UI/día, nadroparina 2.850-5.700 UI/día, tinzaparina 4.500-10.000 UI/ día) o Fondaparinux, 2,5 mg/día.
- **TVS a < 3 cm del cayado safeno-femoral o safeno-poplíteo y de > de 5 cm de tamaño:** dosis profilácticas/intermedias de heparina bajo peso molecular (enoxaparina 40-80 mg/día, dalteparina 5.000-10.000 UI/día, nadroparina 2.850-5.700 UI/día, tinzaparina 4.500-10.000 UI/ día) , dosis profilácticas de fondaparinux 2,5 mg/día o rivaroxabán^{***}10 mg/día.
- **TVS a >3 cm del cayado safeno- femoral o safeno popliteo y de < de 5 cm de extensión, sin factores de riesgo:** AINES orales y reevaluar a los 7-10 días.
- **TVS a > 3 cm del cayado safeno-femoral o safeno poplíteo y de < de 5 cm de extensión con síntomas graves o factores de riesgo asociados:** HBPM a dosis profilácticas/intermedias (enoxaparina 40-80 mg/día, dalteparina 5.000-10.000 UI/día, nadroparina 2.850-5.700 UI/día, tinzaparina 4.500-10.000 UI/ día), fondaparinux a dosis profilácticas (2,5 mg/día) o rivaroxabán^{***} 10 mg/día o durante 45 días.

→ BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Frías Vargas M, García Vallejo O, Vázquez Gómez N, Rial Horcajo R, Carrasco Carrasco E, Moñux Ducajú G, Ramírez Torres J. Documento de consenso de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y Capítulo Español de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar: trombosis venosa superficial de miembros inferiores en Atención Primaria. Medicina de Familia. Semergen, 2019; 45: 143-212.
- ² López P, Carrasco E. Trombosis venosa superficial de miembros inferiores. En: Reina Gutiérrez L, Carrasco Carrasco JE, Aicart Bort MD, Archilla Estevan J, Barrio Rodríguez CA, Baztán Cortés JJ, et al., editores. Recomendaciones sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en Atención Primaria. Documento de Consenso CEFyL-SEMERGEN. 1.ª ed. Madrid: EDIMSA; 2014.

- ³ Scovell S. Phlebitis and thrombosis of the superficial lower extremity veins. [Online]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/phlebitis-and-thrombosis-of-the-superficial-lower-extremity-veins>.
- ⁴ Superficial thrombophlebitis, superficial vein thrombosis. Thrombosis Canada 2017 (internet). Clinical Guides, thrombosis Canada. Disponible en: <http://thrombosiscanada.ca/clinicalguides>.
- ⁵ Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AW. Treatment for superficial infusion thrombophlebitis of the upper extremity. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018.
- ⁶ Boehler K, Kittler H, Stolkovich S, et al. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:465-71.
- ⁷ Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD004982. DOI: 10.1002/14651858.CD004982.pub6.
- ⁸ Lozano Sánchez FS, González Porras JR, Zarco Castillo J, et al. La trombosis venosa superficial: ¿es una enfermedad benigna? *Angiología* 2011;63:25.
- ⁹ Brenes M. Trombosis superficial. *Revista médica Sinergia* Vol 4 (3) Marzo 2019. ISSN: 2215-4523 / e- ISSN:2215-5279.

UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
–PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES–

3

Profilaxis y tratamiento ambulatorios en el embarazo y puerperio

DR. JOSÉ MANUEL RAMÍREZ TORRES

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Centro de Salud Puerta Blanca. Málaga



Introducción

La anticoagulación durante el embarazo/puerperio está indicada en diversas situaciones clínicas¹:

- Prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV).
- Prevención y tratamiento de la embolia sistémica y trombosis protésica mecánica cardíaca.
- Prevención de complicaciones trombóticas en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y en otros tipos de trombofilias.

Por su especial relevancia para el médico de Atención Primaria, nos centraremos en la prevención y el tratamiento de la EDEV y el uso de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en estas situaciones.

Epidemiología de la EDEV

La incidencia de EDEV durante la gestación se estima en 1,4 casos por cada 1.000 nacimientos, lo cual supone una causa muy importante de morbimortalidad materna en los países desarrollados². El embarazo implica un aumento del riesgo de EDEV al menos 5 veces en comparación con las mujeres no embarazadas, llegando a 20 veces más durante el puerperio³.

La EDEV puede manifestarse durante el embarazo/puerperio como una trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores o como un tromboembolismo pulmonar (TEP)⁴. La TVP ocurre con la misma frecuencia en los tres trimestres del embarazo y posparto. En cambio, el TEP es más frecuente en el posparto y constituye la principal causa de morbimortalidad materna relacionada con la gestación en los países desarrollados.

El motivo más frecuente de muerte materna por EDEV es el retraso en el diagnóstico, el retraso en el tratamiento y la falta de una profilaxis adecuada.

Riesgo de EDEV en el embarazo/puerperio

Todas las embarazadas deben someterse a una evaluación de su riesgo trombótico⁵ al inicio de la gestación que deberá repetirse en cada ingreso hospitalario o si aparecen problemas intercurrentes. La presencia de un factor de riesgo aumenta la tasa de tromboembolismo venoso de 0,02 a 0,05%⁶.

Los factores de riesgo más importantes de ETEV asociados a la gestación son: edad mayor a 35 años, el antecedente de ETEV previa y la existencia de trombofilia⁷.

El riesgo es más elevado si existe antecedente personal de ETEV, especialmente cuando el primer episodio fue idiopático o asociado a gestación o a tratamiento estrogénico. Por el contrario, el riesgo es más bajo cuando el cuadro de ETEV fue secundario a un factor de riesgo transitorio (cirugía o inmovilización prolongada con escayola). La existencia de historia familiar de ETEV en un familiar de primer grado antes de los 50 años también es un factor de riesgo. Otros factores de riesgo son la multiparidad (paridad mayor de 2), la obesidad (IMC > 30 kg/m²), antes o al inicio del embarazo, el reposo prolongado, el sedentarismo, el tabaquismo, la presencia de grandes venas varicosas, así como las trombofilias congénitas o adquiridas y el síndrome antifosfolípido (SAF).

También es necesario conocer si existen factores de riesgo de sangrado: hemofilia, alteraciones plaquetarias, insuficiencia renal o hepática, hipertensión arterial no controlada, enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa, fármacos, etc.

Uso de las HBPM en la ETEV del embarazo

Las HBPM constituyen el anticoagulante de elección en el embarazo, ya que no atraviesan la barrera placentaria, son seguras para el feto y pueden también utilizarse en la lactancia⁸.

Sus principales ventajas frente a las heparinas no fraccionadas (HNF)^{9,10} son:

- Mayor biodisponibilidad.
- Mayor duración del efecto anticoagulante, permitiendo su administración 1-2 veces/día.
- No precisan monitorización de la anticoagulación.
- Menor probabilidad de trombocitopenia.
- Menor pérdida de masa ósea y una tasa más baja de fracturas osteoporóticas (0,04% de las mujeres embarazadas tratadas con HBPM).
- Administración segura en el ámbito ambulatorio.

HBPM en la profilaxis ambulatoria de la ETEV

En aquellas pacientes con necesidad de profilaxis antenatal debe iniciarse el tratamiento tan pronto como sea posible, mantenerlo durante todo el embarazo y también durante las primeras 6-8 semanas del puerperio. A nivel profiláctico, las HBPM se utilizan en dosis fija una vez al día. La dosis inicial se calcula sobre el peso corporal durante el embarazo temprano (8-10 semanas). En mujeres de alto riesgo y con el fin de obtener una trombotoprofilaxis más eficaz se puede aumentar la dosis al progresar el embarazo, llegando a una dosis profiláctica alta (dosis intermedia). La administración de HBPM debe suspenderse al iniciarse el parto espontáneo o 24 horas antes si es programado (parto inducido o cesárea electiva). La profilaxis debe ser reiniciada de 6 a 12 horas después del parto vaginal y de 12 a 24 horas después de un parto por cesárea.

En las figuras 1 y 2 se muestran los algoritmos de manejo y toma de decisión de trombotoprofilaxis en embarazo y puerperio según la evaluación de riesgo^{11,12}.

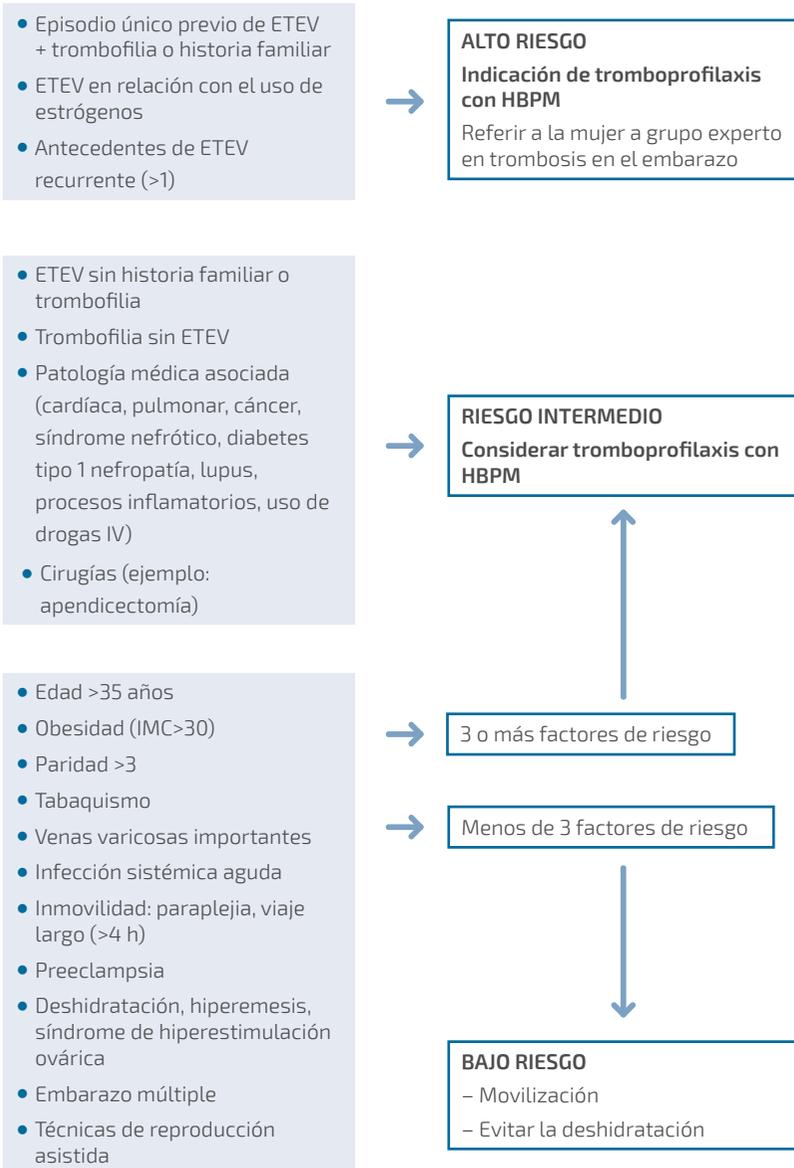
La dosificación de las HBPM durante el embarazo se recoge en la Tabla 1^{13,14}.

Tabla 1. Dosis recomendadas de heparinas de bajo peso molecular para la profilaxis y el tratamiento en el embarazo/puerperio

Peso	ENOXAPARINA	TINZAPARINA	BEMIPARINA	DALTEPARINA
<50	20 mg/día	3.500 UI/día	2.500 UI/día	2.500 UI/día
50-90	40 mg/día	4.500 UI/día	3.500 UI/día	5.000 UI/día
91-130	60 mg/día	7.000 UI/día	5.000 UI/día	7.500 UI/día
131-170	80 mg/día	9.000 UI/día	7.500 UI/día	10.000 UI/día
>170	0,6 mg/kg/día	75 UI/kg/día	75 UI/kg/día	75 UI/kg/día
Dosis profiláctica alta (intermedia) en mujeres con 50-90 kg/peso	40 mg/12 h	4.500 UI/12 h	3.500 UI/24 h	5.000 UI/12 h
Dosis terapéutica	1mg/kg/12h 1,5mg/kg/24h	175 UI/24h	115 UI/kg/24 h	100 UI/kg/12 h

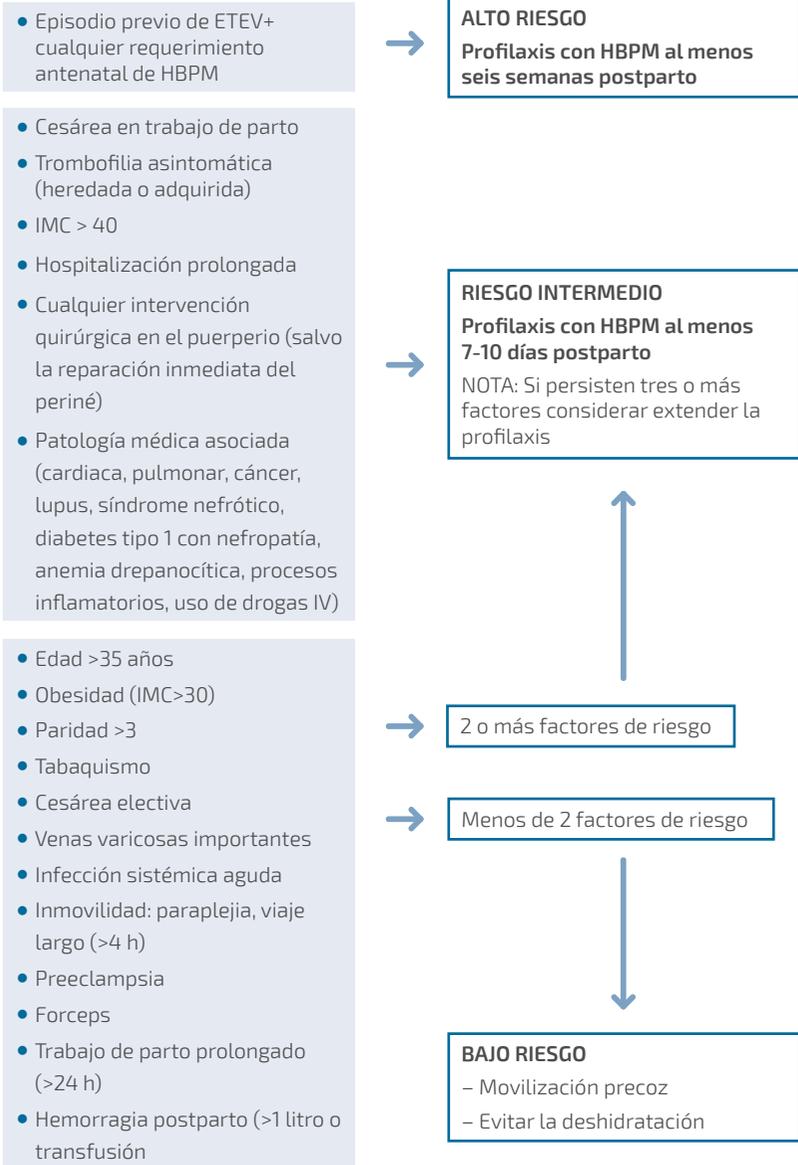
Fuente: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹⁰.

Figura 1. Actitud según la evaluación del riesgo de la ETEV en el embarazo



Fuente: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹⁰, American College of Chest Physicians¹¹

Figura 2. Actitud según la evaluación del riesgo de la ETEV en el puerperio



Fuente: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹⁰, American College of Chest Physicians¹¹

HBPM en el tratamiento ambulatorio de la ETEV

Ante la sospecha de TVP o TEP, se debe administrar HBPM en dosis terapéuticas hasta que se excluya el diagnóstico mediante pruebas objetivas. En el tratamiento de la fase aguda de la ETEV en el embarazo se recomienda tratamiento con HBPM ajustada al peso mejor que con antagonistas de la vitamina K (AVK) (Grado 1A) y mejor que con HNF (Grado 1B). En algunas HBPM (enoxaparina, dalteparina) es recomendable administrar la dosis dos veces al día (sobre todo durante la fase aguda y al final de la gestación). Se recomienda suspender la HBPM al menos 24 horas antes de la inducción del parto o la cesárea electiva (Grado 1B)¹⁵, y debe reiniciarse 6 horas después de un parto vaginal y 12 horas después de un parto por cesárea, si no se ha producido un sangrado significativo, con una superposición posterior con AVK durante al menos 5 días. Los AVK pueden iniciarse el segundo día después del parto y continuar durante al menos 3 meses, o durante 6 meses si la EP/TVP ocurrió al final del embarazo. El objetivo será mantener un INR (Ratio Internacional Normalizado) entre 2-3. Tanto las HBPM como los AVK son compatibles con la lactancia materna. Junto al tratamiento farmacológico se recomienda la elevación de la extremidad afecta, así como el empleo de medias de compresión gradual (MCG) que deben procurar una presión de 30-40 mmHg a nivel del tobillo, y la movilización precoz.

En mujeres anticoaguladas por una ETEV que se quedan embarazadas, se recomienda HBPM en lugar de AVK durante el primer trimestre (Grado 1A), durante el segundo y tercer trimestre (Grado 1B), y cuando el parto es inminente (Grado 1A).

→ BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Gallo-Vallejo JL, Naveiro-Fuentes M, Puertas-Prieto A, Gallo-Vallejo FJ. Prevención del tromboembolismo venoso durante el embarazo y el puerperio en Atención Primaria y Especializada. SEMERGEN - Medicina de Familia. 2017 Sep;43(6):450-6.
- ² Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2016 Jan 1;132(1):4-10.
- ³ Reina Gutiérrez L, Carrasco Carrasco E, Aicart Bort MD. Recomendaciones sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en Atención Primaria: documento de consenso CEFyL, SEMERGEN. Madrid: Capítulo Español de Flebología y Linfología Editores Médicos; 2014.
- ⁴ Brown HL, Hiett AK. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Pregnancy: Diagnosis, Complications, and Management. Clinical Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2010;53(2). Available from: https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2010/06000/Deep_Vein_Thrombosis_and_Pulmonary_Embolism_in.9.aspx
- ⁵ Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal. 2018 Sep 7;39(34):3165-241.

- ⁶ Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012 Feb;156(3):366–73.
- ⁷ Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. *Int Angiol*. 2013 Apr;32(2):111–260.
- ⁸ James A, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):718–29.
- ⁹ Buitrago Ramírez F, Alejandre Carmona J, Morales Gabardino JA. Profilaxis del tromboembolismo e indicaciones de las heparinas de bajo peso molecular en atención primaria. *FMC*. 2011 May 1;18(5):281–91.
- ¹⁰ Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005 Jul 15;106(2):401–7.
- ¹¹ Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a. April 2015 [Internet]. [cited 2019 Aug 28]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
- ¹² Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e6915–e7365.
- ¹³ Sierra A, Santamaría A, Hernández L, Carrasco M, Borrell M, Llobet D, et al. Monitoring Anti-Xa activity of tinzaparin and bempiparin [lowmolecular- weight-heparins (LMWHs)] at therapeutic dosages during pregnancy. *Abstracts/ Thrombosis Research* 127 (2011) S123-S150. :169.
- ¹⁴ Santamaría A, Vila J, Marco A, Mateo J, Simó M, Fontcuberta J, et al. Clinical management using lowmolecular- weight heparin (LMWH) in pregnant women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilia-related maternoplacental syndrome. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Supplement 2: P-W-587. *Blood Advances*. 2018 Nov 27;2(22):3317–59.
- ¹⁵ Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Advances*. 2018 Nov 27;2(22):3317–59.

UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
-PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES-

4

Profilaxis y tratamiento ambulatorio en procesos de cáncer

DRA. M^a DOLORES AICART BORT
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
Centro de Salud Rafalafena. Castellón

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación que aparece con frecuencia en pacientes diagnosticados de neoplasia. Se calcula que la incidencia de ETV en pacientes oncológicos oscila entre el 1 y 8% y puede alcanzar hasta el 20% en aquellos sometidos a quimioterapia.¹ Su presencia empeora el pronóstico del cáncer y afecta negativamente la supervivencia.

La aparición de una ETV idiopática también aumenta el riesgo de presentar una neoplasia oculta con una prevalencia entre el 5-13%. No existe actualmente un consenso en cuanto a las recomendaciones de screening ya que la realización de estudios exhaustivos no mejora la supervivencia o el pronóstico.²

Determinación del riesgo de ETV en pacientes oncológicos

Existen diversos factores que incrementan el riesgo de padecer una ETV, dependientes del paciente (edad, comorbilidad, inmovilización, antecedentes de ETV, etc.), del tipo y estadio tumoral y del tratamiento recibido (quimioterapia).

La decisión de iniciar tromboprofilaxis se debe establecer en base a la presencia de estos factores y el riesgo hemorrágico de los pacientes. Se han establecido modelos predictivos como la escala de Khorana (Tabla 1) y está en estudio la utilización de marcadores genómicos.

Tabla 1. Modelo predictivo de Khorana

Características del paciente	Puntuación
Localización del tumor	
Muy alto riesgo (estómago y páncreas)	2
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículo)	1
Plaquetas previas a quimioterapia ≥ 350.000	1
Hemoglobina < 10 g/dl o uso de agentes estimuladores eritropoyéticos	1
Leucocitos $> 11.000/\mu\text{L}$	1
Índice de masa corporal ≥ 35 Kg/m ²	1

Puntuación: 0 puntos, riesgo bajo; 1-2 puntos, riesgo intermedio; 3 puntos, riesgo alto.

Fuente: Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111:4902.

Profilaxis de ETV en pacientes oncológicos ambulatorios

PACIENTES QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA

Aunque algunos estudios apuntan un beneficio en la utilización de tromboprofilaxis en estos pacientes, los resultados son dispares y la metodología utilizada es variable. En general no se recomienda realizar tromboprofilaxis de forma sistemática, pero si se puede contemplar la utilización de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en aquellos que presentan factores de riesgo de trombosis añadidos y un bajo riesgo hemorrágico.

Se recomienda en los pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con agentes angiogénicos (talidomida o lenalidomida) junto con quimioterapia y/o dexametasona (2 B).³

PACIENTES PORTADORES DE CATÉTER VENOSO CENTRAL

El catéter venoso central supone un factor de riesgo añadido para la aparición de ETV, especialmente en los primeros meses tras su colocación. Sin embargo la utilización de HBPM o antagonistas de vitamina K no ha demostrado eficacia en la prevención, por lo que no se recomienda su uso de forma sistemática (1 A).^{3,4}

PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA

La posibilidad de sufrir una ETV tras una cirugía oncológica es elevada, especialmente en los 3 meses posteriores a la misma.

Se recomienda realizar tromboprofilaxis con HBPM o heparina no fraccionada (HNF) en los casos de laparotomía o toracotomía durante 7-10 días, siempre que no exista contraindicación (1 A). En los casos de cirugía mayor abdominal o pélvica y alto riesgo trombotico (historia previa de ETV, mayores de 60 años, duración de la anestesia superior a 2 horas, enfermedad en estadio avanzado o encamamiento prolongado), la profilaxis debe mantenerse durante 4 semanas (1 B).^{3,5}

Tratamiento ambulatorio de ETV en pacientes oncológicos

Se debe iniciar tratamiento anticoagulante en todos los pacientes con ETV que no presenten contraindicación por hemorragia aguda, cirugía mayor reciente o riesgo de hemorragia en sistema nervioso central.

En la mayoría de los casos, el tratamiento puede realizarse a nivel ambulatorio.

No hay diferencias en la utilización de HBPM o HNF en cuanto a recidivas o hemorragias, pero sí se observa una disminución de la mortalidad con la HBPM, por lo que actualmente se recomienda su uso. El tratamiento debe realizarse con dosis ajustadas al peso del paciente durante los 7-10 días iniciales (1 A).^{3,6} El tratamiento a largo plazo con HBPM disminuye la aparición de nuevos eventos tromboticos sin incrementar el riesgo de hemorragias con respecto al uso de los anti vitamina K, aunque no hay diferencias significativas en términos de mortalidad. El tratamiento se debe mantener durante al menos 6 meses con reducción de la dosis de HBPM un 25% a partir de 1 mes del inicio.

Se puede valorar mantener la anticoagulación mientras se mantenga la quimioterapia, en la enfermedad metastásica o mientras el cáncer continúe activo si el riesgo hemorrágico es bajo.⁷

Fármacos en la profilaxis y tratamiento de la ETV en pacientes oncológicos

Las dosis y fármacos recomendados vienen reflejados en la Tabla 2.

En el tratamiento a largo plazo con anti vitamina K, la dosis recomendada es la necesaria para lograr un INR entre 2 y 3.

No existen estudios suficientes que avalen el uso de nuevos anticoagulantes directos.

Tabla 2. Dosis y fármacos recomendados

	Dosis profilácticas en riesgo alto	Dosis terapéuticas
HNF*	5.000 UI/ 8 h	80 UI/Kg en bolo IV seguido de infusión de 18 UI/ Kg
Enoxaparina	40 mg (4.000UI) / 24 h	1 mg/ Kg /12 h ó 1,5 mg/ Kg/24 h
Dalteparina	5.000 UI/ 24 h	100 UI/ Kg / 12 h ó 200 UI/ Kg/ 24 h
Bemiparina	3.500 UI/ 24 h	115 UI/ Kg/ día
Tinzaparina	4.500 UI/ 24 h	175 UI/ Kg/ día
Nadroparina	0,4 mL/ 24 h si < 70 kg 0,6 mL/ 24 h si > 70 kg	85,5 UI/ Kg/ 12 h
Fondaparinux	2,5 mg/ día	5 mg/ día si < 50 Kg 7,5 mg/ día si 50-100 Kg 10 mg/ día si > 100 Kg

* HNF: heparina no fraccionada

Adaptado de:

Reina L, Carrasco JE, Aicart MD, Archilla J, Barrio CA, Baztán JJ, et al. Recomendaciones sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en Atención Primaria. Documento de Consenso CEFyLSEMERGEN. 1.a ed. Madrid: EDIMSA; 2014.

Lyman GH, Bohlke K, Falanga A. American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract*. 2015. 11 (3).

→ BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23.
- ² Reina L, Carrasco JE, Aicart MD, Archilla J, Barrio CA, Baztán JJ, et al. Recomendaciones sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en Atención Primaria. Documento de Consenso CEFyLSEMERGEN. 1.a ed. Madrid: EDIMSA; 2014
- ³ Pachón Olmosa V, Ramos Gallob MJ, Antonio Rebolloc M, Ballesteros Ortegad D, Iglesias Docampo L, Romera-Villegas A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(Supl 1):3-15.
- ⁴ Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11:71-80.
- ⁵ NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer associated Venous Tromboembolic Disease. 2018 Disponible en <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/16/11/article-p1289.xml>
- ⁶ Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD006649.
- ⁷ Aki EA, Kahale L, Narba M, Neumannl. Labedi N, Terrenato I et al. Antocoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Sys Rev*. 2014 (7):CD006650. doi: 10.1002/14651858.CD006650.pub4.

UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
-PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES-

5

Profilaxis en viajes de larga duración

DRA. ANA PIERA CARBONELL

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Centro de Salud Luanco. Asturias

Introducción

Los viajes de larga duración pueden estar relacionados con la aparición de enfermedad tromboembólica venosa (ETE). Suele ser pregunta habitual la necesidad de adopción de medidas profilácticas. Debe individualizarse cada valoración de riesgo en cada caso y ajustar las medidas profilácticas según el riesgo considerado (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo más comunes para el desarrollo de TEV relacionado con el viaje:

• Historia previa de trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP).
• Cirugía mayor en los 2 meses anteriores.
• Neoplasia/proceso oncológico activo.
• Enfermedad cardíaca clínicamente evidente u otra enfermedad aguda grave (como neumonía).
• Fractura de extremidades inferiores inmovilizadas con yeso.
• Embarazo o posparto.
• Tomar anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal.
• Obesidad (índice de masa corporal superior a 30kg/m ²).
• Varices con flebitis.
• Antecedentes familiares de TEV en un familiar de primer grado.
• Algunas anomalías hereditarias de la coagulación sanguínea (por ejemplo, policitemia o trombofilia).
• Individuos de altura en los extremos.

Fuente: Elaboración propia.

TEV: Tromboembolismo Venoso

Medidas profilácticas

MEDIDAS GENERALES

En casos en los que la duración del viaje va a ser prolongada (mayor de 3 ó 6 horas según el documento) se sugiere adoptar **medidas generales** como; **evitar ropa apretada alrededor de la cintura o a nivel de las extremidades inferiores, mantener una adecuada hidratación y realizar frecuentes contracciones de la musculatura de la pantorrilla** (grado de recomendación 1C). También deberían evitarse el alcohol y/o la cafeína, que pueden contribuir a la deshidratación, así como el uso hipnóticos.

RIESGO MODERADO

En caso de **viajero con riesgo moderado** (historia previa de ETEV); cirugía reciente de duración > 30 min en los últimos 2 meses, pero no en las últimas 4 semanas; trombofilia conocida, embarazo, u obesidad (IMC > 30 kg/m²), se recomienda además el **uso de medias de compresión graduada (MCG) por debajo de la rodilla (con una fuerza de compresión de 15 a 30 mmHg a nivel del tobillo)** (grado de recomendación 2C)*, que parecen tener un efecto protector en la reducción de la trombosis venosa profunda (TVP) asintomática en los viajeros, destacando que es una medida de bajo coste y es poco probable que cause daño.

RIESGO ALTO

En caso de **viajero de alto riesgo** (cirugía reciente en las últimas 4 semanas), bajo anestesia general y duración > 30 min; antecedente de TVP anterior con factor/es conocido/s de riesgo adicional que incluye cáncer conocido, considerar si debería añadirse a lo anterior heparina de bajo peso molecular (HBPM), (enoxoparina subcutánea, 40 mg, antes del vuelo y al día siguiente) (grado de recomendación 2C)*. Se matiza que dado el riesgo de potenciales complicaciones, incluyendo hemorragia y trombocitopenia, sólo se recomienda en personas de alto riesgo.

Conclusiones

Hasta que no estén disponibles nuevos estudios, metodológicamente adecuados, las decisiones sobre tromboprofilaxis farmacológica para los viajeros que se consideran tienen un riesgo particularmente alto de TEV, debe hacerse sobre una base individualizada, teniendo en cuenta que los efectos adversos pueden ser mayores que cualquier beneficio.

Todos los documentos revisados coinciden en no recomendar la aspirina en el contexto de la prevención del TEV asociado a los viajes de larga duración. (Grado de recomendación 2C)*.

¿Cuál es la evidencia para el uso de HBPM como profilaxis de la trombosis relacionada con los viajes?

- No hay HBPM con aprobación específica para la prevención de TEV relacionado con los viajes.
- Se carece de evidencia sólida sobre el uso de HBPM para la prevención de TEV relacionada con los viajes. Sin embargo, el beneficio de la profilaxis con anticoagulantes puede superar los riesgos en aquellos individuos con alto riesgo de desarrollar trombosis durante un vuelo de larga distancia.

- Las HBPM han sido sugeridas como fármaco de elección para la prevención de la TVP relacionada con los viajes de los pasajeros en alto riesgo de desarrollar trombosis. Se ha sugerido reservar las HBPM para las personas con múltiples factores de riesgo y para aquellas que viajan por más de 6 horas.
- No hay una orientación clara sobre la prescripción de HBPM (elección de la preparación, dosis, tiempo de administración o duración del tratamiento).
- Los médicos deberían evaluar, de forma individualizada, el riesgo de los pacientes para desarrollar TEV relacionado con los viajes.
- Si se indica una HBPM, un enfoque pragmático sería utilizar la dosis recomendada para la profilaxis con HBPM en contextos de alto riesgo.
- La información disponible sugiere que la HBPM debería inyectarse inmediatamente antes del vuelo o 30-60 minutos antes del vuelo, proporcionando cobertura para un vuelo de larga distancia de duración de hasta 24 horas. En el caso de un viaje que dura varios días, puede considerarse la administración de una nueva dosis de HBPM 24 horas después.

Fuente: Elaboración propia.

Limitaciones:

- La evidencia con respecto al uso de HBPM para la prevención de la TVP relacionada con los viajes es muy limitada y se necesita más investigación para determinar el beneficio.
- No se han considerado en esta respuesta los nuevos anticoagulantes.
- Los médicos deberían evaluar a los pacientes de forma individualizada y determinar la necesidad de profilaxis, teniendo en cuenta la falta de evidencia, los factores de riesgo del paciente de desarrollar TEV y el potencial riesgo de reacciones adversas asociado al uso de HBPM.

Fuente: Elaboración propia.

→ BIBLIOGRAFÍA

- ¹ López P, Carrasco E. Trombosis venosa superficial de miembros inferiores. En: Reina Gutiérrez L, Carrasco Carrasco JE, Aicart Bort MD, Archilla Estevan J, Barrio Rodríguez CA, Baztán Cortés JJ, et al., editores. Recomendaciones sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en Atención Primaria. Documento de Consenso CEFyL-SEMERGEN. 1.ª ed. Madrid: EDIMSA; 2014.
- ² Johnston RV, Hudson MF; Aerospace Medical Association Air Transport Medicine Committee. Travelers' thrombosis. *Aviat Space Environ Med.* 2014 Feb;85(2):191-4.
- ³ Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, Gibbs S, Boon N, Hackett D, Aps C, Anderson M, Cleland J. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart.* 2010 Aug;96 Suppl 2:ii1-16.
- ⁴ Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e1955-2265.
- ⁵ Watson HG, Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2011 Jan;152(1):31-4.
- ⁶ Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):715-1095.
- ⁷ Pai M, Douketis JD. Prevention of venous thromboembolism in adult travelers. This topic last updated: Jul 17, 2015. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016.
- ⁸ What is the evidence for the use of Low Molecular Weight Heparins for the prophylaxis of travel-related thrombosis? UK Medicines Information (UKMi). London Medicines Information Service, September 2014.

UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
-PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES-

6

Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes ambulatorios con patologías quirúrgicas no ortopédicas

J. EDUARDO CARRASCO CARRASCO
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Grupo de trabajo de Vasculopatías de SEMERGEN
Centro de Salud de Abarán-Murcia



Importancia

Estudios recientes de población europea informaron una incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) de 70-140 casos / 100.000 personas-año¹. En ausencia de profilaxis el riesgo de TVP silente es de 25% en cirugía general, 19% en cirugía vascular abdominal y 15% en cirugía vascular periférica. La frecuencia de tromboembolia pulmonar (TEP) fue de 1,6% y de TEP mortal 0,8%. Conociendo los factores de riesgo clínico se puede clasificar en alto, moderado y bajo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) (Tabla 1)²⁻⁴. Los pacientes hospitalizados, y particularmente los pacientes quirúrgicos hospitalizados, tienen un notable aumento, de 70 veces, en la incidencia de ETEV en comparación con la población general sin cirugía durante las primeras 6 semanas postoperatorias⁵.

Tabla 1. Categoría de riesgo en cirugía general y frecuencia de presentación de trombosis venosa (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP) sin profilaxis

Riesgo en cirugía general			
	TVP distal	TVP proximal	TEP
Alto Riesgo	40-80%	10-30%	>1%
Moderado Riesgo	10-40%	1-10%	0,1-1%
Bajo Riesgo	<10%	<1%	<0,1%

Modificada de Gould MK et al.⁴

Pero en el momento actual, la cirugía ambulatoria (CMA) o de corta estancia representa la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos que se realizan en Europa. En ellos, el riesgo de desarrollo de una TVP es aparentemente mucho menor que en los casos de ingreso hospitalario⁶. Por otra parte, la cirugía ambulatoria tiene un riesgo relativo (RR) de 9,6 en las 6 semanas posteriores al procedimiento. El riesgo permanece elevado de forma significativa en las primeras 12 semanas y no disminuye hasta los 12 meses postoperatorios. Por ello, a la persona que ha sido sometida a una cirugía mayor se recomienda vigilarla estrechamente en las primeras 6 semanas post-cirugía para descartar tempranamente ETEV, continuar de igual manera, en las primeras 12 semanas y no disminuir hasta los 12 meses del postoperatorio^{4,7-9}. De aquí la gran importancia del médico de familia (MF) en la vigilancia y control de los pacientes en riesgo.

Misión del médico de familia

1. Ante una cirugía programada, el MF debe preparar a su paciente de manera adecuada con objeto de que disminuyan los riesgos médico-quirúrgicos, en colaboración con el anestesiólogo.
2. Tras el alta médica, el MF debe leer el informe hospitalario con objeto de informarse sobre la intervención realizada, instrucciones del cirujano y tratamiento prescrito.
3. Informar a los cuidadores sobre cualquier duda.
4. Es necesario reevaluar el riesgo tromبótico y hemorrágico del paciente tras el alta y posteriormente.
5. Valorar la duración de la profilaxis antitrombótica.
6. Evaluar el apoyo socio-familiar del paciente.
7. Vigilar posibles incompatibilidades medicamentosas.
8. Vigilar la aparición de efectos secundarios del tratamiento.
9. Consultar dudas con el servicio de cirugía correspondiente.
10. Si no se ha prescrito profilaxis antitrombótica tras cirugía, el MF debe valorar la aparición posterior de factores de riesgo tromبóticos que pudieran indicarla.

Es necesario conocer bien cuáles son los factores de riesgo tromбótico relacionados con la cirugía, y el riesgo hemorrágico, con el fin de valorar la indicación de la profilaxis antitrombótica porque el beneficio obtenido sería superior al riesgo esperado.

Valoración del riesgo tromбótico

La estratificación del riesgo quirúrgico preoperatorio la realiza el cirujano valorando la técnica, su duración y los factores de riesgo tromбótico del paciente.

El MF debería conocer este riesgo quirúrgico. Se han publicado varias herramientas que ayudan a hacer una valoración precisa de este riesgo. El modelo propuesto por la 9ª conferencia de la American College of Chest Physicians (ACCP)⁴ ha sido el de Caprini et al. (Tabla 2)¹⁰, validado para cirugía general y abdomino-pélvica, cervical, de mama, ginecológica, urológica, plástica y reconstructora. También se utiliza en cirugía vascular⁴. La incidencia de TVP y TEP sintomática se duplica en la población obesa. Se han identificado factores de riesgo independientes de ETEV tras cirugía bariátrica (CB): insuficiencia venosa crónica, IMC>60 kg/m², obesidad abdominal,

Tabla 2. Escala de valoración de riesgo de Caprini

1 punto	2 puntos	3 puntos	5 puntos
41-60 años	61-74 años	≥ 75 años	Ictus (< 1 mes)
Cirugía menor	Cirugía artroscópica	Historia de ETV	Artroplastia programada de cadera o rodilla
IMC > 25 Kg/m ²	Cirugía abierta mayor (>45 min)	Historia familiar de ETEV	Fractura de pierna, cadera o pelvis
Tumefacción MMII	Cirugía laparoscópica (>45 min)	Factor V Leiden	Lesión espinal aguda (< 1mes)
Varices	Cáncer	Mutación 20210 A del gen de la protrombina	
Embarazo o puerperio	Encamamiento (>72 h)	Anticoagulante lúpico	
Historia de abortos espontáneos inexplicados o recurrentes	Férula de Escayola	Anticuerpos anticardiolipina	
Anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva	Acceso venoso central	Niveles elevados de homocisteína	
Sepsis (< 1 mes)		Trombopenia inducida por heparina	
Enfermedad pulmonar grave, incluida neumonía (< 1 mes)		Otras trombofilias hereditarias o adquiridas	
Función pulmonar disminuida			
Infarto agudo de miocardio			
Insuficiencia cardiaca congestiva (< 1 mes)			
Enfermedad inflamatoria intestinal			
Paciente inmovilizado por enfermedad médica			
Valoración	Riesgo muy bajo (0-1 puntos), bajo (2 puntos), moderado (3-4 puntos) y alto (≥5 puntos)		

Modificada de Gould MK et al.⁴ y Bajl et al.¹⁰

Tabla 3. Estratificación de los factores de riesgo personales de desarrollo de ETEV en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria

Puntuación	1 punto	2 puntos
Factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Duración de la cirugía >90 minutos* • Edad ≥ 60 años • IMC ≥ 30 kg/m² • Inmovilización preoperatoria ≥ 4 días • Insuficiencia venosa crónica de MMII 	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer activo o en tratamiento • Antecedentes personales de trombofilia o ETV • Historia familiar de ETV • Embarazo o puerperio

* Se ha sugerido que en casos de cirugía pélvica o de extremidades inferiores sería suficiente una duración de la cirugía superior a 60 minutos para considerarla factor de riesgo.

ETEVI: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal; MMII: miembros inferiores.

Modificada de Pitarch JV et al.¹¹

Tabla 4. Estratificación de las intervenciones quirúrgicas que se realizan en régimen de CMA en función de su riesgo trombótico

Tipo de Cirugía	Bajo de riesgo	Riesgo moderado/alto
Cirugía general	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía laparoscópica • Hernias de pared abdominal lateral • Cirugía de partes blandas extensas • Cirugía proctológica • Cirugía de tiroides (hemitiroidectomía) y paratiroides 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía laparoscópica >90 minutos • Hernias de pared abdominal bilateral • Grandes eventraciones
Cirugía ortopédica	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía artroscópica <90 minutos • Meniscectomía • Cirugía de pie (banal) • Extracción material extremidad superior o inferior • Cirugía de la mano: dedo en resorte, canal carpiano, rizartrosis de Quervain. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía artroscópica >90 minutos • Sutura meniscal • Ligamentoplastia de la rodilla • Cirugía del cartilago • Hallux Valgus • Osteotomías de antepié • Artroscopia de cadera • Artroscopia de hombro
Ginecología/ Obstetricia	<ul style="list-style-type: none"> • Legrado • Esterilización tubárica • Aborto • Resección mamaria • Tumorectomía mamaria • Histeroscopia • Cirugía de partes blandas • Cirugía vulvar no radical 	Punción ovárica con hiperestimulación ovárica
Cirugía Maxilofacial	Todas	

Cirugía plástica	<ul style="list-style-type: none"> • Colgajos de miembros • Injertos de miembros 	Liposucción
Cirugía vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía unilateral de varices* • Fístula arteriovenosa para hemodiálisis 	Cirugía bilateral de varices
Oftalmología	Todas	
ORL	Todas	
Urología	<ul style="list-style-type: none"> • Varicocele • Hidrocele • Estenosis de la uretra (uretrotomía interna) • Incontinencia de orina • Biopsia de vejiga y/o próstata • RTU vesicales • RTU de próstata • Ureteroscopia • Cistoscopia • Quiste cordón y epidídimo • Orquidopexia • Vasectomía • Fimosis 	

RTU: Resección transuretral.

* Algunos estudios observacionales sugieren que la cirugía de la safena externa se puede considerar de riesgo trombotico moderado, aún siendo unilateral.

Adaptado de Pitarch JV et al.¹¹

síndrome de apnea del sueño, historia previa de TVP, tabaquismo, fuga anastomótica, edad > 50 años, trombofilias y varones. La ACCP considera la CB de alto riesgo de ETEV⁴. En el caso de la CMA, la aparición de ETEV depende de los factores personales (Tabla 3) y los relacionados con la intervención quirúrgica (Tabla 4) que, sumados ambos, nos dan el riesgo global del paciente (Tabla 5)¹¹.

Tabla 5. Valoración del Riesgo global del paciente en CMA

1. Evaluar el riesgo quirúrgico, según el tipo de cirugía:
 - Muy bajo/bajo
 - Moderado/alto
2. Evaluar el riesgo personal:
 - Riesgo bajo: factores de riesgo bajo (1 punto)
 - Riesgo moderado: factores de riesgo moderado (2 puntos)
3. Evaluación global de riesgo: A partir del riesgo del procedimiento quirúrgico se incrementará al siguiente escalón cuando los factores personales sumen 2 o más puntos

Estratificación del riesgo hemorrágico

Paralela a la valoración del riesgo trombotico, debemos siempre estimar el potencial riesgo hemorrágico del paciente o de la intervención que se va a practicar. Se han identificado varios factores de riesgo hemorrágico relacionados con las características generales de los pacientes y con diferentes intervenciones quirúrgicas (Tabla 6)⁴. Hay que hacer una interpretación cuidadosa de esta tabla, sobre todo en lo que se refiere a los factores relacionados con la intervención practicada, ya que los que aparecen detallados no constituyen (en general) una contraindicación absoluta para llevar a cabo profilaxis farmacológica, sino más bien para extremar las precauciones con una técnica quirúrgica cuidadosa y una hemostasia minuciosa.

Tabla 6. Factores que aumentan el riesgo hemorrágico

Factores de riesgo general

- Sangrado activo
- Antecedentes de sangrado grave
- Trastornos de la coagulación conocidos, no tratados
- Insuficiencia hepática o renal graves
- Trombopenia
- Ictus agudo
- HTA no controlada
- Punción lumbar, anestesia espinal o epidural en las 1^{as} 12 horas tras la administración de HBPM, o la administración de la HBPM en las 1^{as} 6 h después de la técnica neuroaxial
- Uso concomitante de anticoagulantes, antiplaquetarios o trombolíticos

Factores dependientes del procedimiento/intervención

- Cirugía abdominal: varón, Hb <13 g/dl, cáncer y cirugía complicada
- Pancreatoduodenotomía: Sepsis, fuga pancreática o sangrado centinela
- Resección hepática: Número de segmentos, hepatocarcinoma, resección extrahepática concomitante, anemia, trombocitopenia
- Cirugía cardíaca: Uso de AAS, uso de clopidogrel 3 días previos, IMC >25 kg/m², cirugía urgente, colocación de 5 o más *by-pass*, edad avanzada, insuficiencia renal, cirugía distinta a revascularización, mayor duración de la circulación extracorpórea.
- Cirugía torácica: neumonectomía o resección extendida
- Cirugía ocular
- Craneotomía
- Cirugía espinal y trauma espinal
- Procedimientos reconstructivos con colgajo libre.

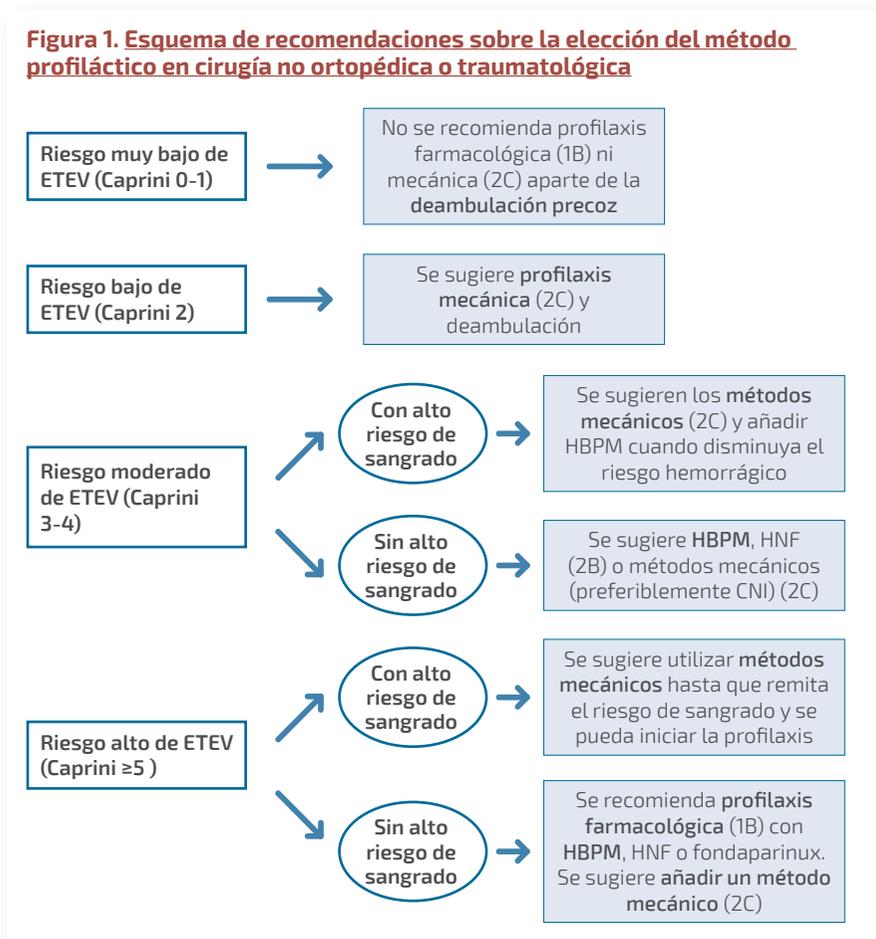
HTA: hipertensión arterial. HBPM: Heparina de bajo peso molecular; Hb: hemoglobina; AAS: ácido acetilsalicílico; IMC: índice de masa corporal.

Modificada de Gould MK et al.⁴

Recomendaciones

La Figura 1 recoge las recomendaciones para la profilaxis tromboembólica en pacientes quirúrgicos no ortopédicos (pacientes sometidos a cirugía general, gastrointestinal, cirugía bariátrica, urológica, ginecológica, vascular y cirugía plástica y reconstructora)⁴. En el caso de la CMA, las Tablas 7, 8 y 9 describen las recomendaciones de la Asociación Española de Cirugía Mayor Ambulatoria y las medidas generales, medios mecánicos y contraindicaciones¹¹. La Tabla 10 describe las diferentes dosis utilizadas de HBPM en profilaxis antitrombótica.

Figura 1. Esquema de recomendaciones sobre la elección del método profiláctico en cirugía no ortopédica o traumatológica



HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; CNI: compresión neumática intermitente.

Adaptada de Gould MK et al.⁴

Tabla 7. Recomendaciones de tromboprofilaxis en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en régimen de CMA

Riesgo del procedimiento	Factores de riesgo personales	Recomendación	Grado de recomendación/ evidencia*
Bajo**	Sin factores de riesgo	Medidas generales	1B
	Con factores de riesgo	Medidas generales	1B
		Tromboprofilaxis farmacológica***	2B
		Tromboprofilaxis mecánica****	2C
Moderado /alto	Sin factores de riesgo	Medidas generales	1B
		Tromboprofilaxis farmacológica***	2B
		Tromboprofilaxis mecánica****	2C
	Con factores de riesgo	Medidas generales	1B
		Tromboprofilaxis farmacológica***	1B
	Tromboprofilaxis mecánica****	2C	

*El grado de recomendación y el nivel de evidencia son extrapolados de estudios realizados en pacientes ingresados en hospital.

**Todo paciente sometido a un procedimiento de bajo riesgo asociado a 2 o más puntos de riesgo personal debe ser considerado como de riesgo trombótico moderado y considerado candidato a recibir profilaxis farmacológica.

***Las dosis recomendadas de HBPM se deben ajustar en función de la valoración individual de cada caso: Los métodos mecánicos se recomiendan como alternativa a los farmacológicos en caso de que éstos estén contraindicados, aunque en pacientes que se intervienen de una cirugía de riesgo moderado y presentan factores de riesgo personales, se sugiere la asociación de ambos si es posible.

Modificada de Pitarch JV et al.¹¹

Tabla 8. Medidas generales y Métodos mecánicos

Medidas físicas favorecedoras del retorno venoso: Elevación de los pies en la cama, flexo-extensiones activas a nivel de rodilla y tobillo, contracciones isométricas a nivel de la pantorrilla, etc.

Deambulación precoz

Hidratación adecuada

Métodos mecánicos*: Medias de compresión gradual (presión de 18-23 mmHg en tobillo), compresión neumática intermitente, bomba venosa plantar.

*Se debe valorar el método más adecuado en función del tipo de cirugía, condición del paciente y sus preferencias, teniendo en cuenta además que algunos métodos pueden ser dificultosos de aplicar en el domicilio.

Modificada de Pitarch JV et al.¹¹

Tabla 9. Precauciones y contraindicaciones de los métodos mecánicos de profilaxis trombótica

Precauciones/Contraindicaciones de los métodos mecánicos
Arteriopatía periférica (ITB<0,8)
Neuropatía periférica con disminución de la sensibilidad
Patología cutánea: dermatitis, eccema, piel muy frágil (ancianos)
Alergia conocida a los componentes
Edema grave de extremidades, sobre todo en insuficiencia cardiaca congestiva
Precaución en caso de heridas recientes en miembros inferiores
Intervenciones previas en miembros inferiores

ITB: Índice Tobillo/Brazo

Modificada de Pitarch JV et al.¹¹

Tabla 10. Dosis profilácticas de las diferentes heparinas de bajo peso molecular según su ficha técnica

	Dalteparina	Nadroparina	Tinzaparina	Enoxaparina	Bemiparina
	Cirugía General Riesgo moderado 2.500UI/día	Cirugía General: 0.3 ml /día 2.850UI	Riesgo moderado: 3.500 UI/día	Riesgo moderado: 20 mg/día	Riesgo moderado: 2.500 UI/día
Profilaxis ETEV en cirugía	Oncológica y Ortopédica (alto riesgo) 5.000 UI/día	Ortopédica: < 70 Kg: 0.4 ml/día (3.800 UI) ≥ 70 Kg: 0.6 ml/día (5.700 UI)	Alto riesgo: 60-90 kg: 4.500UI/día <60 o >90kg: 50 UI/kg/día	Alto riesgo: 40 mg/día	Riesgo alto: 3.500 UI/día

Fuente: elaboración propia.

Duración de la profilaxis

En la actualidad, la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan mantener la profilaxis hasta el alta hospitalaria en todos los pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía mayor o un mínimo de 7 días, y prolongarla durante 4 semanas en aquellos casos de alto riesgo (cirugía del cáncer, historia de ETEV previa), aunque recientes estudios apoyan extender la trombotprofilaxis a 4 semanas en cirugía abdominal o pélvica.¹²⁻¹⁵ En la CMA, la duración mínima que se debe recomendar es de 7 días, con administración de una dosis diaria y valorando su prolongación en función de las circunstancias de cada paciente (presencia de factores de riesgo).

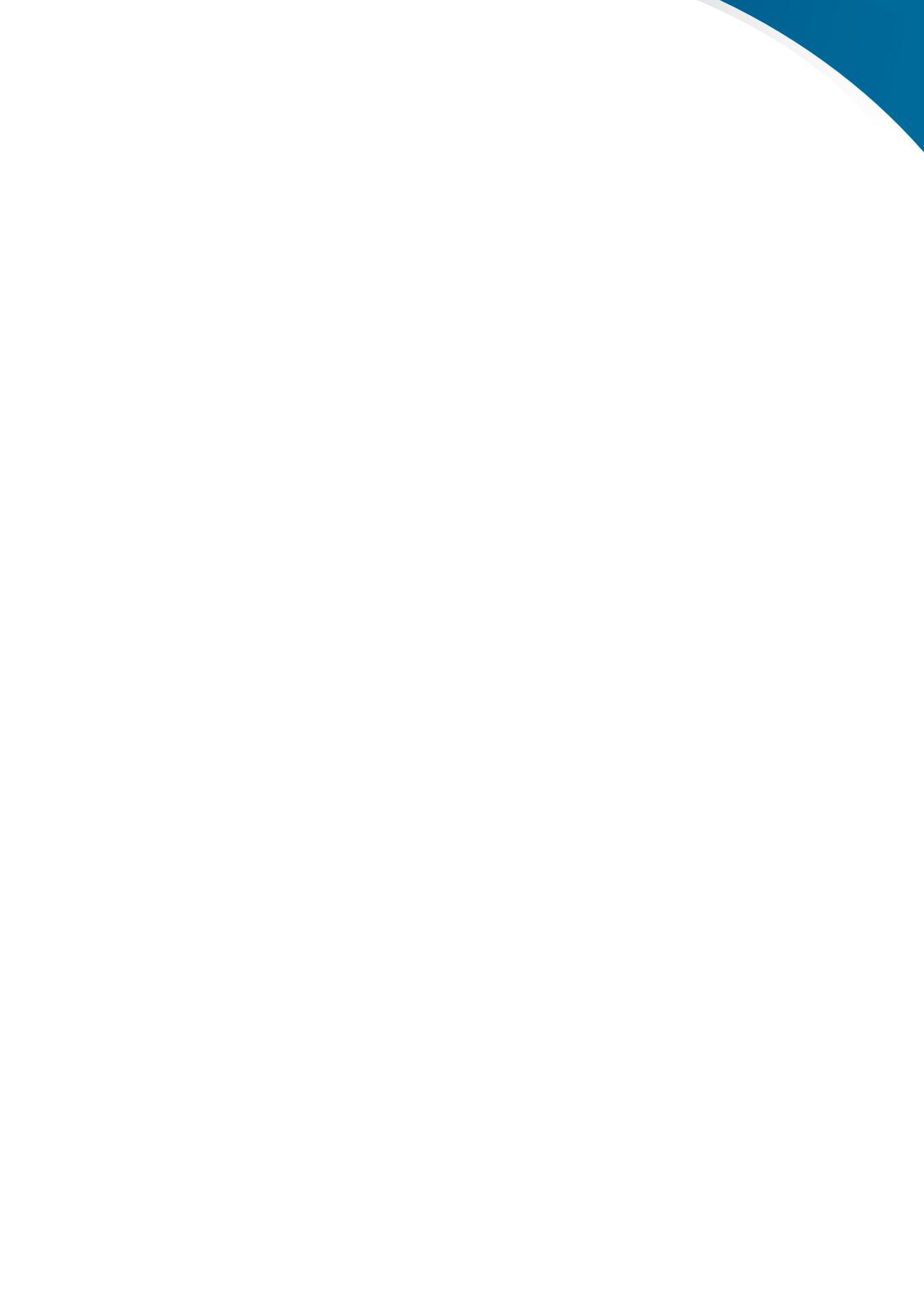
Valorar la posibilidad de prolongar la profilaxis hasta 4 semanas en aquellos pacientes con cáncer activo o en tratamiento, antecedentes de ETEV o en determinados procedimientos quirúrgicos como la ligamento plastia de la rodilla¹¹.

→ BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal*. 2018; 39: 4208–4218.
- ² Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Thromb Haemost* 2013; 19: 116-225.
- ³ Hill J, Trasare T. Reducing the risk of Venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart* 2010; 879-882.
- ⁴ Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 227-77.
- ⁵ Jacobs B, Panucci C. Scoring Systems for Estimating Risk of Venous Thromboembolism in Surgical Patients. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43: 449-459.
- ⁶ J. V. Llauro. Tromboprofilaxis en cirugía ambulatoria y de corta estancia. *Cir May Amb* 2018; 23 (2): 45-109
- ⁷ Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:32–67.
- ⁸ Golemi I, Salazar JP, Tafur A, Caprini J. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score. *Disease-a-Month* 65. 2019; 249-298.
- ⁹ Sweetland S, Green J, Liu B. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 339: b4583.
- ¹⁰ Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010; 251(2):344-350.
- ¹¹ Pitarch JV, Arcelus JI, Castellet E, Fernández A, Fernández E, Jiménez A et al. Recomendaciones de tromboprofilaxis en cirugía mayor ambulatoria. Documento multidisciplinar de consenso de la Asociación española de Cirugía Mayor Ambulatoria (ASECMA). *Cir May Amb* 2016; 21 (1): 25-36.
- ¹² Rausa E, Kelly ME, Asti E, Aiolfi A, Bonitta G, Winter DC Bonavina L. Extended versus conventional thromboprophylaxis after major abdominal and pelvic surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Surgery* 2018; 164: 1234-1240.

- ¹³ Felder S, Rasmussen MS, King R, Sklow B, Kwaan M, Madoff R, Jensen C. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery (Tromboprofilaxis prolongada con heparina de bajo peso molecular para la cirugía abdominal o pélvica). Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11. Art. No.: CD004318. DOI: 10.1002/14651858.CD004318.pub3.
- ¹⁴ Johnston A, Hsieh S-C, Carrier M, Kelly SE, Bai Z, Skidmore B, et al. A systematic review of clinical practice guidelines on the use of low molecular weight heparin and fondaparinux for the treatment and prevention of venous thromboembolism: Implications for research and policy decision-making. PLoS ONE. 2018;13(11): e0207410. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207410>.
- ¹⁵ Smith M, Wakam G, Wakwfiwld T, Obi A. New Trends in Anticoagulation Therapy: Prepared for Surgical Clinics on Vascular Surgery. Surg Clin North Am. 2018; 98(2): 219–238.





Con la colaboración de:



UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
-PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES-

7

Profilaxis en pacientes ambulatorios con trombofilias

DRA. TERESA PIETROSANTO
Centro de Salud Monforte del Cid, Alicante.
Médico de Familia

Introducción

Las trombofilias son condiciones genéticas o adquiridas que alteran el equilibrio de la hemostasia hacia la hipercoagulabilidad y que predisponen a trombosis venosas o arteriales. Se manifiestan como sucesos trombóticos espontáneos, en sitios inusuales, o de gravedad desproporcionada a la causa desencadenante con un riesgo aumentado de recurrencia.¹

Se clasifican en¹⁻²:

TROMBOFILIAS CONGÉNITAS

1. Factor V Leiden: mutación en el Factor V (la mayoría de los casos de resistencia a la proteína C activada)
2. Mutación del gen 20210 Ad de la protrombina (Factor II)
3. Déficits de las proteínas C, (PC)
4. Déficits de las proteínas S, (PS)
5. Déficit de la antitrombina (AT)
6. Disfibrinogenemias, forma homocigota de homocistinuria (déficit de cistationina β -sintasa), déficit de plasminógeno, actividad aumentada del FVIII.

TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS

1. Síndrome antifosfolipídico
2. Síndromes mieloproliferativos (policitemia vera o la trombocitosis esencial)
3. Hemoglobinuria paroxística nocturna

TROMBOFILIAS MIXTAS O IDIOPÁTICAS

1. Hiperhomocisteinemia relacionada con insuficiencia renal, hipotiroidismo o tratamientos farmacológicos como el metotrexato.
2. Actividad aumentada del Factor VIII, IX o XI de la coagulación.
3. Déficit del plasminógeno, resistencia adquirida a la proteína C activada como en el embarazo, o durante el uso de anticonceptivos orales.

La trombofilia se puede identificar aproximadamente en un 50% de todos los episodios de enfermedad tromboembólica venosa (ETE). Esta situación no implica necesariamente una trombosis, es un factor predisponente.³

La figura del médico de atención primaria y especialmente la medicina de familia es crucial en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, ya que una profilaxis adecuada podría evitar muchos casos de trombosis. La cuestión principal es individualizar los casos que deberían ser estudiados,

para detección de trombofilia y realización de profilaxis anticoagulante lo más precoz posible.

Screening de trombofilia

Hay que sospecharla en pacientes con ETEV idiopática menores de 50 años, abortos de repetición, complicaciones en el embarazo (preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino), la presencia de trombosis en sitios inusuales (seno venoso cerebral mesentérica o en venas hepáticas), ETEV recurrente, y en familiares de primer grado con trombofilia diagnosticada.⁴

Las mujeres en edad fértil son las que más se beneficiarían en la realización de un screening de trombofilia por el riesgo aumentado de ETEV durante el embarazo y la utilización de anticonceptivos.

Los test recomendados que podríamos utilizar para su detección: Hemograma, tiempo de protrombina (TP), tiempo activado de tromboplastina (APTT), inhibidores de la coagulación (AT, PC, PS), resistencia de la proteína C activada (RPCA), mutación del factor V de Leiden, mutación del gen 20210 de la protrombina, factor VIII, factor XII, homocisteína, anticuerpos antifosfolípidos.^{5,6,7} Muchos de ellos realizados en unidades especializadas.

Profilaxis anticoagulante

Los pacientes con trombofilia que deberían recibir profilaxis anticoagulante son:

- a. Portadoras de todas las trombofilias durante el puerperio.
- b. Portadoras de trombofilias de alto riesgo durante todo el embarazo.
- c. Portadoras sometidas a técnicas de reproducción con estimulación hormonal.
- d. Cirugía en menores 40 años en familias con historia de trombosis y un defecto conocido y sólo para AT, PC, PS y factor V Leiden homocigota.
- e. Individuos que realizan viajes asociados con inmovilidad prolongada.

Se utiliza de primera elección heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica. (Tabla 1)

El tratamiento de un evento trombótico así como la profilaxis en pacientes con trombofilias es el mismo que en los demás pacientes.

La presencia de trombofilia no debería influir en la selección del anticoagulante ni en la duración de la anticoagulación. Sin embargo, el riesgo de recurrencia de la trombosis tras la suspensión de la anticoagulación a los 3 meses es mayor en pacientes con trombofilias de alto riesgo (factor V Leiden homocigoto, déficit AT etc.). Por tanto, en la mayoría de estos casos ante un primer episodio de ETEV se recomienda

la anticoagulación como mínimo durante 3 meses y si el episodio de ETEV es recurrente o compromete la vida o está en una localización inusual, se recomienda mantener la anticoagulación de forma indefinida si el riesgo de sangrado es bajo. Si el riesgo es moderado o alto se debe valorar el riesgo/beneficio de forma individualizada.^{5,6,7} (Tabla 2)

Tabla 1. Dosis profilácticas de las diferentes heparinas de bajo peso molecular según su ficha técnica

	Dosis profilácticas en alto riesgo	Dosis profilácticas en riesgo moderado
Enoxaparina	40 mg (4.000UI) / 24 h	20 mg (2.000UI)/24h
Dalteparina	5.000 UI/ 24 h	2.500UI/24h
Bemiparina	3.500 UI/ 24 h	2.500 UI /24 horas
Tinzaparina	4.500 UI/ 24 h	3.500 UI/24 horas
Nadroparina	< 70 kg, 0,4 ml/día (3.800 UI) > 70 kg, 0,6 ml/día (5.700 UI)	0,3 ml/ 24 h (2.850 UI)
Fondaparinux	2,5 mg/día	2,5 mg/día

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Trombofilias en gestantes de alto y muy alto riesgo de ETEV: recomendaciones para la profilaxis de ETEV

	TROMBOFILIA					
	CON ETEV PREVIA		SIN ETEV PREVIA			
	Trombofilia de alto riesgo	Trombofilia de riesgo moderado	Trombofilia de riesgo moderado con otros factores de riesgo	Trombofilia de riesgo elevado	Déficit de AT	
Antenatal	HBPM	HBPM	HBPM	HBPM	HBPM	
Dosis	terap	pro	pro	pro-inter	inter	
Puerperio	HBPM	HBPM	HBPM	HBPM	HBPM	
Dosis	terap	pro-inter	pro	pro-inter	inter	
Duración	6 sem	6 sem	6 sem	6 sem	6 sem	

pro: profiláctica; inter: intermedia; terap: terapéutica; sem: semanas; HBPM: heparina de bajo peso molecular

Fuente: Elaboración propia.

→ BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Reina Gutiérrez L, Carrasco Carrasco JE. Recomendaciones sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en Atención Primaria Resumen del Documento de consenso SEACV-SEMERGEN. *Angiología*. 2015; 67: 399-408.
- ² Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-763.
- ³ Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G, SSC of the ISTH. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):698.
- ⁴ Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2)(Suppl):e419S-e494S.
- ⁵ Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, Mackie I, Makris M, Nokes T, Perry D, Tait RC, Walker I, Watson H. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2010; 149(2):209-20.
- ⁶ Graham N, Rashiq H, Hunt BJ. Testing for thrombophilia: Clinical update. *Br J Gen Pract*. 2014; 64: e120-e122.
- ⁷ Lyman GH, Bohlke K, Falanga A. American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. American Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract*. 2015;11:e442-4.



Con la colaboración de:



UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
-PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES-

8

Profilaxis y tratamiento ambulatorio en pacientes con insuficiencia renal crónica

DR. FRANK JOSUÉ PERDOMO GARCÍA

Facultativo Especialista de Área

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Servicio de Urgencias Hospital Universitario La Paz

Introducción

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen una excelente biodisponibilidad (mayor del 85%) después de su inyección subcutánea y tienen una farmacocinética lineal de eliminación, haciendo que sus efectos farmacodinámicos sean de un alto grado de previsibilidad.¹ Las HBPM tienen numerosas ventajas sobre la heparina no fraccionada (HNF) como son la seguridad, la eficacia, la biodisponibilidad, menor monitorización y una respuesta anticoagulante persistente para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE). La principal vía de eliminación de HBPM es la renal, y su aclaramiento es más lento cuanto más pequeño es el peso molecular de la HBPM. En la insuficiencia renal crónica (IRC) la eliminación de la heparina se reduce, por lo que el efecto anticoagulante es mayor, presentándose un mayor riesgo de episodios de sangrado grave.¹⁻³ Así, por ello, los pacientes con IRC grave tratados con HBPM necesitan una estricta vigilancia de los posibles efectos adversos.

VENTAJAS DEL USO DE HBPM

Las HBPM dadas sus propiedades farmacocinéticas ofrecen ventajas en su uso: la dosis respuesta predecible (no requiere de monitoreo de laboratorio); la vida media relativamente larga; su eficacia en pacientes con trombosis venosa o cardiopatía isquémica; su menor riesgo de trombocitopenia y de osteoporosis; así como su cómoda presentación y fácil aplicación (1 o dos veces al día) que permiten su utilización ambulatoriamente^{1,2}.

En pacientes con IRC se ha demostrado que la vida media de las HBPM se prolonga, provocando una elevación de los niveles del factor anti-Xa incrementando el riesgo de sangrado y aunque hay otros estudios que muestran el efecto contrario, es decir, concentraciones subterapéuticas del factor anti-Xa se recomienda la monitorización del factor anti-Xa en estos pacientes con criterio de ajuste de dosis para evitar su acumulación y disminuir el riesgo hemorrágico. En general, unos valores de anti-Xa de 0,2-0,3 U/ml se consideran adecuados para las dosis profilácticas y entre 0,5-1 o 0,8-1,4 U/ml para los tratamientos según sean administradas 2 veces al día o 1 sola vez al día, respectivamente³.

Profilaxis de HBPM

En el caso de pacientes con una función renal normal o IRC moderada, los estudios farmacodinámicos no muestran una sólida evidencia de que la HBPM se acumule, no siendo necesario un ajuste de la dosis cuando se utilizan para profilaxis.⁵

El riesgo de hemorragia asociado a la utilización de dosis profilácticas de HBPM en IR grave (ClCr <30ml/min) parece ser bajo. Sin embargo, es importante señalar que dicha hipótesis no ha sido probada en grandes estudios aleatorizados.⁴

En estudios de pacientes con ClCr<30 ml/min tratados con enoxaparina a dosis profilácticas, se ha observado que el factor anti-Xa, se incrementó un 65%.⁴

En cuanto a la asociación de este incremento con el riesgo de hemorragias, se evaluó en otro estudio el efecto de dalteparina a dosis profilácticas, mostrando hemorragias mayores de 7,2% y menores de 17,4%⁴ (en pacientes sin IR son aproximadamente 2,2%). Sin embargo no se observó relación de hemorragia con incrementos de factor anti-Xa, ninguno de los pacientes presentó un nivel del factor anti-Xa mayor de 0,4 IU/ml, y no se demostró acúmulo de dalteparina.⁴

Ningún otro estudio con dalteparina¹¹ o tinzaparina⁴ mostraron evidencia de acumulación a diferencia de enoxaparina que si se han presentado hallazgos de acumulación.¹³

Conclusiones

En la práctica clínica, no se utilizan dosis profilácticas de HNF en IR por lo que es importante conocer una adecuada dosificación con HBPM, ver Tabla 1.

Enoxaparina: En IR grave leve o moderada (ClCr 30-50 ml/min), se debe monitorizar. En IR grave (ClCr 15-30 ml/min): Pasar a 2.000 UI (20 mg) una vez al día. En IRC terminal (ClCr< 15 ml/min), no se recomienda su uso.⁸

Bemiparina: En IR leve o moderada (ClCr 30-50 ml/min): no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. En IR grave (ClCr <30 ml/min) la farmacocinética puede verse afectada. Después de una cuidadosa valoración del riesgo de hemorragias y trombosis, puede ser necesario ajustar la dosis, al 75% (aproximadamente 85 UI anti-Xa/kg una vez al día) para el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, durante la fase aguda. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis.⁷

Dalteparina: En caso de insuficiencia renal significativa (ClCr <15-30 ml/min), debe ajustarse la dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (intervalo de 0,5-1,5 UI/mL) medido a las 4-6 horas tras la inyección de dalteparina. En IR (ClCr 30-50 ml/min), no hay datos disponibles para su uso.⁹

Nadroparina: En IR (ClCr 30-50 ml/min) y en (ClCr <30 ml/min), se recomienda reducir la dosis entre un 25-33%.

Tinzaparina: No se recomienda la utilización en pacientes con un ClCr <30ml/min ya que no se ha establecido una posología en esta población. Se recomienda precaución.⁶

Tabla 1. Profilaxis de las heparinas de bajo peso molecular y grado de insuficiencia renal según fichas técnicas

Agente	Profilaxis	
	ClCr<30 ml/min	ClCr 30-50 ml/min
Enoxaparina	ClCr 15-30 ml/min: Pasar a 20 mg/día , si dosis estándar 4.000 UI (40 mg)/día o 2.000 UI (20 mg)/día No se recomienda en pacientes con ClCr<15 ml/min	Sin cambios Seguimiento clínico cuidadoso
Bemiparina	2.500 UI Realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 h de la administración de una dosis	Sin cambios Seguimiento clínico cuidadoso
Dalteparina	En caso de insuficiencia renal significativa debe ajustarse la dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa de 1 UI/mL (intervalo de 0,5-1,5 UI/mL)	No disponible
Nadroparina	Reducir la dosis entre un 25% y un 33%	Reducir la dosis entre un 25% y un 33%
Tinzaparina	No se recomienda, si se requiere en estos pacientes y el beneficio compensa el riesgo puede iniciarse monitorizando la actividad anti-Xa	Sin cambios

Fuente: Elaboración propia.

→ BIBLIOGRAFÍA

- 1 María Victoria Rabaza MV. Gelabert, B. 1er Curso de Educación Médica Continua sobre Tromboprofilaxis. Arch Med Interna 2011; XXXIII (Supl 3).
- 2 Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med 1997; 337: 688-99.

- ³ Jorge Vega S, Gonzalo Martínez R, Helmuth Goecke S. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica ¿Es seguro su uso? Rev Med Chile 2010; 138: 487-495.
- ⁴ Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, Albert M, Granton J, Hebert P, Pagliarello G, Marshall J, Fowler R, Freitag A, Rabbat C, Anderson D, Zytaruk N, Heels-Ansdell D, Crowther M. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. Arch Intern Med. 2008;168: 1805-12.
- ⁵ Manresa R, Nájera Pérez MD, Page del Pozo MA et al. Establecimiento de un protocolo para el uso de la heparina en pacientes con características especiales. Farm Hosp. 2014;38(2):135-144.
- ⁶ Ficha técnica tinzaparina: Revisado el 09/09/2019. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/77153/77153_ft.pdf.
- ⁷ Ficha técnica bemiparina: Revisado el 09/09/2019. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64166/64166_ft.pdf.
- ⁸ Ficha técnica enoxaparina: Revisado el 09/09/2019. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63000/63000_ft.pdf.
- ⁹ Ficha técnica dalteparina: Revisado el 09/09/2019. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58536/FT_58536.pdf.
- ¹⁰ Ficha técnica de nadroparina: Revisado el 9/09/2019. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
- ¹¹ Tincani E, Mannucci C, Casolari B, et al. Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study. Haematologica. 2006;91:976-9.
- ¹² Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, et al. Tinzaparin and enoxaparín given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. Thromb Haemost. 2007;97:5816.
- ¹³ Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J. 2005;26:2285-93.



Con la colaboración de:



UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
-PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES-

9

Profilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes ambulatorios con patologías médicas agudas

MARÍA ÁNGELES CABRERA FERRIOLS

ANA CARLOTA AGUADO CASTAÑO

Centro de Salud San Vicente I, Alicante

OLGA GARCÍA VALLEJO

Centro de Salud Comillas, Madrid

Introducción

El riesgo de padecer una enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) en pacientes ambulatorios con patología médica aguda, se subestima frecuentemente, a pesar de producir una mortalidad tan importante como en los pacientes quirúrgicos.

Uno de los problemas que plantea su diagnóstico, es una sintomatología inespecífica, por ello el conocimiento de los factores de riesgo (FR) es fundamental para sospechar esta patología y enfocar el tratamiento en estos pacientes.

Factores de riesgo de EDEV en pacientes médicos

Hace más de un siglo Virchow postuló la triada de factores que predisponen a la TVP (trombosis venosa profunda):

- Los cambios en la pared del vaso (70-80%)
- La hipercoagulabilidad
- La estasis venosa

Existen una serie de factores específicos del paciente y de patologías relacionadas, que se asocian con un riesgo superior de EDEV:

Edad: esta incidencia aumenta de forma lineal por patología venosa, tumores, cardiopatías, entre otros, sin embargo, encontramos una frecuencia aumentada en población joven a consecuencia de traumatismos por accidentes de tráfico, deportivos e incluso por el uso anticonceptivos orales.

Sexo: los datos de incidencia son contradictorios encontrando mayor incidencia en la mujer y en el rango de edad inferior a 40 años, pero quizás asociado a la ingesta de anticonceptivos y al embarazo²

Antecedente tromboembólico: el episodio previo de EDEV es un FR para la recurrencia, siendo su factor los propios cambios anatómicos residuales de las trombosis previas^{3,4}. Existe una asociación clara entre la trombosis venosa superficial (TVS) y la TVP, por lo que la aparición de una TVS es un factor de riesgo independiente para una TVP.

Obesidad: condicionada tanto por los cambios biológicos (alteraciones endocrinas) como por una situación de inmovilidad (se considera prolongada cuando sobrepasan 4 días)⁶.

Embarazo y puerperio: el riesgo relativo, frente a las mujeres no embarazadas, es de 5,5 veces mayor (siempre que no tomen anticonceptivos orales) ya que se sabe que el estasis venoso se compromete a medida que avanza la gestación persistiendo durante el puerperio⁵⁻⁶.

Anticonceptivos orales (ACOS): su ingesta incrementa el riesgo de ETEV de entre 5 a 10 veces más, siendo mayor, incluso durante el primer año de su ingesta⁷.

Tumores: se estima que de un 10-20% de los pacientes que desarrollan un ETEV tiene o tendrán un tumor³.

Alteraciones hematológicas: la policitemia vera, trombocitopenia esencial, así como los déficit adquiridos o congénitos de los factores de coagulación (factor de Leiden, déficit de proteína C y S, etc.) estarían asociados a un incremento en ETEV.

Miscelánea: parece ser que la frecuencia de ETEV podría estar aumentada en la insuficiencia cardíaca, sepsis, situaciones de shock, síndrome nefrótico, la enfermedad de Behcet y en el síndrome antifosfolípido, entre otros.

Existen varias escalas que ponderan todas estas situaciones. La escala de Padua está validada y es la que cuenta con mayor aceptación a nivel internacional. Es de fácil manejo y resulta útil tanto en pacientes con patología aguda hospitalizados, como ambulatorios (Tabla I)³.

Tabla I. Escala de Padua, predicción de riesgo trombótico.

Factor de riesgo	Puntuación
Cáncer activo (con metástasis y/o tratados con quimio o radioterapia en los últimos 6 meses).	3
ETEV previa (se excluye la tromboflebitis superficial).	3
Movilidad reducida (reposo en cama pudiendo levantarse para ir al baño, durante al menos 3 días).	3
Trombofilia conocida (déficit de la antitrombina, déficit proteína C o S, factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, síndrome antifosfolípido).	3
Cirugía o traumatismo reciente (≤ 1 mes).	2
Edad avanzada (≥ 70 años).	1
Insuficiencia cardíaca (NYHA III/IV) o respiratoria (reagudización).	1
IAM o Ictus isquémico.	1
Infección aguda grave y/o enfermedad reumatológica activa.	1
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²).	1
Tratamiento hormonal en curso.	1

Riesgo alto: >4 puntos.⁶

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa. IAM: Infarto agudo de miocardio.

NYHA: Clasificación funcional de la New York Heart Association.

Los pacientes que obtienen 4 puntos o más según esta escala, se consideran de alto riesgo de ETEV (11% de ETEV si no se utiliza profilaxis), y los que obtienen menos de 4 puntos, de bajo riesgo de trombosis (0,3% de ETEV).

Tromboprofilaxis en pacientes con patología médica

Existe una infrautilización de la tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios debido a la infravaloración en el riesgo y la gravedad de la ETEV ^{9,10}.

La mayoría de las guías recomiendan pautar profilaxis antitrombótica en los pacientes con riesgo alto de trombosis y evitarla en los de riesgo bajo. Es importante por tanto definir el riesgo trombotico de cada paciente para poder decidir sobre la indicación o no de profilaxis^{12,13}.

Se recomienda evaluar de forma individualizada el riesgo de trombosis y el riesgo de hemorragia, considerar la indicación de profilaxis antitrombótica en todos los pacientes con patología médica aguda como consecuencia de alguna de las siguientes circunstancias: traumatismo grave, infección grave, lesión medular, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria grave, infarto agudo de miocardio, mayores de 50 años hospitalizados durante más de 5 días, pacientes ingresados en cuidados intensivos, pacientes encamados por cáncer, ETEV previa, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad neurológica grave. (Grado 1B)

Para evaluar el riesgo de sangrado se ha desarrollado la escala IMPROVE (Tabla II) ⁵, que considera un paciente de alto riesgo de hemorragia si obtiene 7 o más puntos en la valoración.

En caso de presentar una hemorragia activa o con riesgo alto de presentarla se recomienda no usar tromboprofilaxis farmacológica (Grado 1B), en estos casos si el riesgo de trombosis es alto, se sugiere utilizar profilaxis mecánica (Grado 2C). Si el riesgo de sangrado desaparece y el riesgo de trombosis continúa siendo alto, se debe instaurar profilaxis farmacológica (Grado 2B). Se sugiere evitar profilaxis antitrombótica rutinaria en pacientes crónicamente inmovilizados en su domicilio o en una residencia (Grado 2C).

Por lo que podemos concluir:

1. Valorar de forma individualizada el riesgo de trombosis y el riesgo de hemorragia.
2. Si el riesgo de trombosis es alto y el de hemorragia bajo, instaurar profilaxis antitrombótica farmacológica.

3. Si el riesgo de trombosis y de hemorragia es alto, instaurar profilaxis antitrombótica mecánica hasta que el riesgo de sangrado desaparezca y sea posible la profilaxis farmacológica.

Tabla 2. Escala IMPROVE de evaluación del riesgo de sangrado.

Factor de riesgo de hemorragia	Puntuación
Úlcera gastroduodenal activa	4,5
Hemorragia en los últimos 3 meses	4
Plaquetopenia ($\leq 50.000/\text{mm}^3$)	4
Edad muy avanzada (≥ 85 años)	3,5
Fallo hepático (INR $>1,5$)	2,5
Fallo renal severo (Acr <30 ml/min)	2,5
Ingreso en UCI	2,5
Catéter venoso central	2
Enfermedad reumática	2
Cáncer activo	2
Edad 40-84 años	1,5
Sexo masculino	1
Insuficiencia Renal Moderada (FG 30-59 ml/min/m ²)	1

Riesgo alto: ≥ 7 puntos.¹³

INR: Ratio internacional normalizado. Acr: Aclaramiento de creatinina.

UCI: Unidad de cuidados intensivos. FG: Filtrado glomerular.

Modalidades de profilaxis en la ETEV

MÉTODOS FÍSICOS

- **Movilización activa y pasiva de las extremidades:** con la simple posición de decúbito ya se detecta un cambio en la dinámica circulatoria.
- **Compresión mecánica:** Las medias elásticas reducen el estasis venoso y estudios realizados indican una reducción de la trombosis de entre un 4 a un 14%¹⁴, pero solo se deberían de emplear en pacientes de muy bajo riesgo o en aquellos con peligro de sangrado puesto que no se pueden comparar a los tratamientos farmacológicos actuales.
- **Compresión neumática:** Hay pocos estudios que evalúen su eficacia como método¹⁷.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

En pacientes médicos con patología aguda con alto riesgo trombótico y bajo riesgo hemorrágico, los fármacos recomendados con utilidad en el ámbito ambulatorio son las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y el fondaparinux (Grado 1B).

Las HBPM, obtenidas de la fragmentación de la heparina no fraccionada (HNF), tienen un menor peso molecular medio que la HNF (15.000 Daltons) y un mejor perfil farmacológico, con una mayor biodisponibilidad, una vida media más larga, una actividad anti-Xa mayor que anti-IIa, y un efecto terapéutico más predecible, con mucha menor variabilidad interindividual que la HNF, lo que permite su administración a dosis fijas¹⁵.

Hay estudios que han demostrado que las dosis altas o "de riesgo alto" fueron las eficaces en la reducción del riesgo de ETEV en pacientes médicos con patología aguda y que son las más utilizadas habitualmente en la práctica clínica^{16,17}. La guía de la Unión Internacional de Angiología (UIA) recomienda con un nivel de evidencia alto la dosis de 40 mg al día de Enoxaparina o de 5.000 UI al día de dalteparina en la profilaxis de este tipo de pacientes. Ante toda esta evidencia, la recomendación de consenso de las sociedades médicas SEMERGEN y CEFyL es la de utilizar la dosis profiláctica de "alto riesgo" de HBPM en pacientes con patología médica aguda y riesgo alto de trombosis (ver Tabla III).^{13,21}

Tabla 3. Dosis de HBPM en profilaxis de la ETEV en pacientes con patología médica aguda.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o elevado		
	Riesgo moderado	Riesgo elevado
Enoxaparina	20 mg (2.000 UI)/24 h	40 mg (4.000 UI)/24 h
Bemiparina	2.500 UI/24 h	3.500 UI/24 h
Dalteparina	2.500 UI/24 h	5.000 UI/24 h
Nadroparina	0,3 ml (2.850 UI)/24 h	51-70 kg: 0,4 ml (3.800 UI)/24 h >70 kg: 0,6 ml (5.700 UI)/24 h
Tinzaparina	3.500 UI/24 h	4.500 UI/24 h

El fondaparinux está aprobado en España en la profilaxis de pacientes médicos. Se administra de forma subcutánea a la dosis de 2,5 mg al día.

Tratamiento de la ETEV en pacientes con patología médica

El objetivo principal del tratamiento es aliviar síntomas locales y evitar la extensión del trombo al sistema venoso profundo, la recurrencia y/o la aparición de eventos tromboembólicos.

- **Tratamiento tópico**, inicialmente, ningún estudio evaluó la prevención de la ETEV o la recurrencia, aunque parecen mejorar en la sintomatología local¹⁸.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)**: Administrados vía oral, reducen la extensión y progresión de la TVS en un 67% respecto a placebo, sin efecto sobre la ETEV¹⁹.
- **Tratamiento anticoagulante**: Se incluyen las HBPM y fondaparinux. El tratamiento con HBPM durante un mes a dosis intermedias disminuye los eventos tromboembólicos venosos sintomáticos y asintomáticos y se asocia a una menor tasa de recurrencias²⁰. El fondaparinux se administra de forma subcutánea a la dosis de 2,5 mg al día por 45 días.
- **Tratamiento quirúrgico**. Se ha comprobado que la cirugía en la fase aguda se asocia con una tasa de complicaciones de al menos un 10% por lo que se desaconseja el tratamiento quirúrgico en la fase inicial de la enfermedad.

OTROS MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

- La heparina no fraccionada (HNF), de elección durante años actualmente poco utilizada como se ha comentado anteriormente
- Los dicumarínicos.
- El dextrano como expansor del plasma.
- La antiagregación plaquetaria (ácido acetyl salicílico, ticlopidina, clopidogrel, dipiridamol, etc.) no se considera una profilaxis adecuada para la ETEV¹.
- No se recomienda añadir profilaxis farmacológica ni mecánica en pacientes que se encuentran en tratamiento con anticoagulantes en rango terapéutico.

→ BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica en España. Grupo de Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica en España SEMI y S&H, Madrid 2006.
- ² Gross JS, Neufeld RR, Libow IS, Gerber I, Rodstein M. Autopsy study of the elderly institutionalized patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 173-6.
- ³ Rubinstein I, Murray D, Hollistein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients: an autopsy study. *Arch Intern Med* 1998; 148: 1425-6.
- ⁴ Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A form of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 1-6.
- ⁵ A. Moreno González, C. Prieto Yerro, E. Vargas Castrillón, L. Laredo Velasco, S. Asenjo Correa* Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes no quirúrgicos *Servicio de Farmacología Clínica. *Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos*. Vol. 12 Núm. 6 Madrid Junio 2002 *MEDIFAM* 2002; 12: 369-378.
- ⁶ Barbar S, Noventa F, Rosetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8; 2450-7.
- ⁷ Thromboembolic Risk factors Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Br Med J* 1992; 305: 567-74.
- ⁸ Rubinstein I, Murray D, Hollistein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients: an autopsy study. *Arch Intern Med* 1998; 148: 1425-6.
- ⁹ Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent thromboembolism after deep vein thrombosis. Incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-74.
- ¹⁰ Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335(2): 108-14.
- ¹¹ Kemmeren JM, Algra A, Grobbee E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *Br Med J* 2001; 323: 131-4.
- ¹² Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A form of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 1-6.
- ¹³ Agirrezabala JR et al. Heparinas de bajo peso molecular en atención primaria. *Euskaldeko Farmakoterapi Informazioa*. 20 liburukia. 9Zk-2012.
- ¹⁴ Di Nisio M, Wickers IM, Middeldorp S. Tratamiento para la tromboflebitis superficial de la pierna. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2018, número 2. Art. No.: CD004982. DOI: 10.1002 /14651858.
- ¹⁵ García DA, Baglin TP, Weitz JI et al. Parenteral Anticoagulants. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *CHEST* 2012;141 (2) (Suppl): e24s-e43s. 8141 (2) (Suppl): e195S-e226S.
- ¹⁶ Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341: 793-800.
- ¹⁷ Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecularweight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2000; 31:1770-8.

- ¹⁸ Tapson VF, Decousus H, Piovella F, Zotz RB, Allegrone J, Anderson FA. A multinacional observational cohort study in acutely ill medical patients of practices in prevention of venous thromboembolism: findings of the international medical prevention registry on venous thromboembolism (IMPROVE). *Blood* 2003; 101(11):321.
- ¹⁹ Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, et al. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2007.
- ²⁰ Frías Vargas M, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y Capítulo Español de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculat: trombosis venosa superficial de miembros inferiores en Atención Primaria. *Medicina de Familia SEMERGEN*, 2019; 45:143-212.
- ²¹ Reina L, Carrasco JE, Aicart MD, Archilla J, Barrio CA, Baztán JJ, et al. Recomendaciones sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en Atención Primaria. Documento de Consenso CEFyLSEMERGEN. 1.a ed. Madrid: EDIMSA; 2014.

Con la colaboración de:



UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
–PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES–

10

Profilaxis en patologías ambulatorias en ancianos e inmovilización prolongada

DRA. JULIA CABALLER RODILLA

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

CS. El Restón, Valdemoro

Madrid



Introducción

La edad avanzada es el factor de riesgo más importante para la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), con crecimiento exponencial de los episodios trombóticos en mayores de 70 años, donde se estima una incidencia de 0,4% episodios/año siendo muy relevante el porcentaje relativo de embolismos pulmonares que pueden llegar hasta el 75% de los episodios tromboembólicos en pacientes mayores de 80 años, duplicándose el riesgo de recidiva en aquellos pacientes que han sufrido un episodio trombótico. Se deduce que a mayor edad, mayor beneficio de las intervenciones antitrombóticas preventivas y terapéuticas siempre ajustándolo en pacientes ancianos vulnerables con mayor riesgo de hemorragia.

La cirugía es uno de los factores de riesgo mejor determinados, estratificándose los diferentes tipos de cirugía según el grado de riesgo implícito en el desarrollo de complicaciones tromboembólicas¹. Así, la cirugía ortopédica o traumatológica mayor en caderas y rodillas y los politraumatizados son considerados de alto riesgo.

Las cirugías tanto de cadera o rodilla afectan sobre todo a población geriátrica. La fractura de cadera es una de las complicaciones más frecuentes de la población anciana, siendo sus principales circunstancias de riesgo la base osteoporótica y la inestabilidad de la marcha, que genera caídas de repetición. Ocurre con frecuencia en pacientes con deterioro cognitivo y demencia. Y la cirugía programada de osteosíntesis articular tanto en caderas como en rodillas es también más frecuente en población anciana con artrosis degenerativa en fase avanzada. Por lo general se trata de una población obesa, y con escasa movilidad previa, lo que aumenta el riesgo de trombosis¹.

Factores de riesgo de ETEV en enfermedades médicas

Existen diferentes publicaciones donde se analiza el riesgo de ETEV en enfermedades médicas. La primera tabla para calcular el riesgo fue publicada por Wells y colaboradores (Tabla 1).

Actualmente uno de los métodos más utilizado para el cálculo del riesgo de ETEV por enfermedades médicas es la guía Pretemed elaborada por las sociedades andaluzas de medicina interna y medicina de familia. En dicha guía se elaboró un listado de factores de riesgo de incidencias de ETEV y ponderación del riesgo, existiendo factores que actúan como precipitantes y otros como factores asociados, que por su interés en el campo de la geriatría, se destacan²:

Tabla 1. Modelo de test clínico para predecir riesgo de trombosis venosa profunda.

1	Cáncer activo (tratamiento previo en 6 meses o en cuidados paliativos)
1	Paresia, parálisis e inmovilidad en una extremidad
1	Inmovilización en cama por más de 3 días o cirugía mayor hasta hace 4 semanas
1	Dolor e inflamación localizados en el trayecto del sistema venoso profundo
1	Piernas edematizadas
1	Edemas maleolares de más de 3 cm.
1	Presencia de venas superficiales colaterales
-2	Otras alternativas diagnósticas más probables que la trombosis venosa

Estratificación del riesgo: alto riesgo si presenta 3 puntos o más; riesgo moderado: entre 1 y 2 puntos; bajo riesgo: 0 puntos¹.

- Hábitos y estilo de vida: hábito tabáquico (fumar más de 35 cigarrillos/día): riesgo 0,3 con puntuación de 1, y encamamiento mayor de 4 días en ancianos (puntuación 2). Así como la obesidad (con IMC > 30).
- Ingesta de fármacos que aumentan el riesgo, y cuyo consumo es frecuente en la población anciana: antidepresivos, antipsicóticos, como el haloperidol, tamoxifeno, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva, e inhibidores de la aromatasa (puntuación ajustada de 1 para cada uno de ellos).
- Colocación de marcapasos o vía venosa central (puntuación 1).
- Accidente cerebrovascular agudo, con parálisis de un miembro inferior aumenta el riesgo de trombosis a un 75 por 1.000, con una puntuación de 3.
- Infarto agudo de miocardio, con riesgo de 80 por 1.000 puntuación de 3.
- Insuficiencia cardiaca congestiva, en función del grado de la New York Heart Association (NYHA); la clase III aumenta el riesgo un 20 por 1.000, subiendo a un 2 la puntuación y de un 2 a un 3 de puntuación si pasa a la clase IV (disnea de reposo).
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con descompensaciones graves aumenta un 100 por 1.000, con una puntuación de 3.
- El síndrome nefrótico.
- El cáncer, sobre todo si hay metástasis o recibe quimioterapia, siendo mayor en pulmón y en mama.
- Las enfermedades mieloproliferativas, como el mieloma múltiple, aumentando el riesgo si está con quimioterapia.
- Las infecciones agudas y la infección por VIH.
- Enfermedad inflamatoria intestinal en fase activa.
- Las vasculitis, sobre todo la enfermedad de Bechet y la granulomatosis de Wegener.
- Trombofilias, con déficit de factores VIII, V, proteína C o S, déficit de antitrombina y presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

- La diabetes mellitus y la hiperlipoproteïnemia A.

El riesgo ajustado se calcula sumando las puntuaciones de los distintos procesos precipitantes más la suma de puntuaciones de otras circunstancias. Entre 1 y 3 recomiendan medidas físicas, con 4 se sugiere profilaxis y si suman más de 4 se recomienda profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM). (Tabla 2)

Tabla 2. Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica en procesos médicos e indicaciones de profilaxis. Guía Pretemed.

	1	2	3
Procesos precipitantes	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo/puerperio • Viaje en avión >6 horas 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad inflamatoria intestinal activa. • Infección aguda grave • Insuficiencia cardíaca grado III • Neoplasia activa 	<ul style="list-style-type: none"> • ACV con parálisis de miembros inferiores. • Infarto agudo de miocardio • Insuficiencia cardíaca grado IV • EPOC descompensado • Mieloma en quimioterapia • Traumatismo en miembros inferiores.
Procesos asociados	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Hiperhomocisteïnemia • Infección por VIH • Parálisis de miembros inferiores • Trombosis venosa superficial previa 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome nefrótico • Trombofilia • Trombosis venosa previa • Vasculitis 	
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos hormonales • Antidepresivos • Antipsicóticos • Inhibidores de la aromatasa • Tamoxifeno/raloxifeno • Terapia hormonal sustitutiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia 	
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Catéter venoso central • Edad >60 años • Obesidad • Tabaquismo >35 cig./día 	<ul style="list-style-type: none"> • Encamamiento > 4 días 	

El riesgo ajustado se calcula sumando los pesos de los distintos procesos precipitantes (azul) + suma de pesos de otras circunstancias (gris).

Entre 1-3 recomiendan medidas físicas, con 4 se sugiere profilaxis y >4 se recomienda profilaxis con heparina de bajo peso molecular.

ACV: Accidente cerebrovascular. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Factores de riesgo y profilaxis en ancianos con patología médica

El factor fundamental en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes ancianos con patología aguda es la movilización precoz. La inmovilización es potencialmente modificable y aparece como el factor de riesgo de ETEV más frecuente en población muy anciana, llegando a estar presente hasta en el 40% de nonagenarios con ETEV³.

En el paciente anciano la decisión sobre la profilaxis más adecuada se debe basar en:

- 1. Estimar el riesgo de hemorragia:** Al no disponer de escalas discriminativas que seleccionen pacientes ancianos con ETEV, con riesgo elevado de sangrado⁴ las guías como la NICE 2010⁵ se remiten a la valoración de factores que aumentan el riesgo de sangrado para la valoración de profilaxis y tratamiento antitrombótico (hemorragia activa, fallo hepático agudo, coagulopatías, uso concomitante de anticoagulantes, hipertensión arterial con mal control ($\geq 230/120$ mmHg) o trombocitopenia ($< 75.000/\text{mm}^3$).
- 2. Conocer el grado de filtración glomerular:** con la edad, el filtrado glomerular se reduce un 10% por década a partir de los 30 años, lo cual contribuye a una menor eliminación renal de fármacos (la mayoría de los anticoagulantes) y la consiguiente necesidad de ajustar dosis para evitar el riesgo de acumulación.
- 3. Otros factores de vulnerabilidad:** La mayor incidencia de malnutrición (9 a 15% en mayores de 65 años que viven en domicilio, 12 al 50% en ancianos hospitalizados, y 25 a 60% en residencias) que obliga a ajustar las dosis de anticoagulantes en pacientes con IMC < 19 kg/m² o con un peso inferior a 50 kg. La polimedicación aumenta el riesgo de interacciones.

¿CUÁNTO TIEMPO SE DEBE MANTENER LA PROFILAXIS DE ETEV EN ANCIANOS?

La tendencia progresiva a reducir las estancias hospitalarias hace que con frecuencia el alta del paciente se produzca cuando el proceso está en fase aguda aunque evolucionando favorablemente y antes de su resolución completa. Un 30% de la población anciana hospitalizada al alta presenta deterioro de su movilidad previa, que en el caso de mayores de 85 años supera el 50%. Por otra parte, hasta un 60% de pacientes que desarrollan un evento trombótico en la comunidad tienen antecedentes de un ingreso hospitalario reciente y, en los pacientes institucionalizados uno de los

factores más relevantes de ETEV es la vuelta del hospital, que aumenta por 5 la probabilidad de desarrollar una trombosis ⁶.

Por estos motivos cabe preguntarse si es necesario continuar con profilaxis de ETEV al alta hospitalaria en pacientes ancianos.

1. La conveniencia de extender la profilaxis de ETEV en pacientes ancianos con patología quirúrgica está establecida.
2. Sin embargo, en pacientes con patología médica los datos son más escasos. La guía de la ACCP 2012⁷ se posiciona contra la ampliación de la duración de la trombopprofilaxis después del periodo de inmovilización del paciente o de hospitalización aguda (grado de evidencia 2B). Por otra parte, datos recientes del estudio controlado y aleatorizado EXCLAIM que valora una profilaxis extendida en pacientes médicos, muestra que pacientes mayores de 75 años, especialmente mujeres, se benefician de mantener las medidas durante 4 semanas con una reducción absoluta de los episodios tromboticos post alta del 6,7 al 2,5% y de episodios sintomáticos del 1,5 al 0,3%⁸.

En consecuencia:

En pacientes mayores de 75 años con patología médica podría ser razonable mantener la profilaxis al alta hospitalaria hasta la resolución de la enfermedad intercurrente o hasta que el paciente recupere su movilidad habitual o cuando menos, hasta completar 10 días de profilaxis (que es la duración media de los ensayos clínicos)⁶.

En paciente anciano inmovilizado de forma crónica hasta que se realicen más estudios que evalúen esta situación, en el momento actual y basado en estudios observacionales, la edad avanzada añadida a una situación de inmovilidad crónica (mayor de 3 meses) no se considera motivo suficiente para mantener profilaxis tromboembólica a largo plazo salvo que se añada un proceso agudo precipitante; insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) grado III-IV, síndrome coronario agudo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) reagudizada o infección aguda grave. Las guías ACCP 2012 establecen la recomendación de no realizar profilaxis en pacientes crónicamente inmovilizados con un grado de evidencia 2C⁷.

En pacientes institucionalizados aunque la incidencia de ETEV llega hasta 3,7/100 pacientes/año, no existen guías clínicas específicas para estos tipos de pacientes⁹. Las recomendaciones de las guías clínicas generales son también de aplicación en los pacientes institucionalizados. Esto conlleva que:

- En pacientes con un proceso agudo que se asocie con limitación severa de la movilidad de >3 días habrá que considerar tratamiento profiláctico siguiendo la guía PRETEMED.

- Considerar tanto en pacientes convalecientes de un proceso quirúrgico como médico, la conveniencia de extender la profilaxis post alta hospitalaria hasta cumplir los periodos de tiempo establecidos en las guías clínicas. Ya demostrada en estudios como ANCIANOS, estudio observacional de cohortes en ancianos (507 pacientes con una edad media de 82 años) inmovilizados durante al menos 4 días por una enfermedad médica aguda y en los que aproximadamente el 70% de la población estaba en centros geriátricos y el 30% en unidades de hospitalización, se observa que la profilaxis extendida con HBPM (bemiparina mayoritariamente a la dosis de 3.500 UI/día durante 4 a 5 semanas) se asociaba con una incidencia de ETEV sintomática y de hemorragias mayores muy baja (0,6 y 0,4% respectivamente)¹⁰.

Tratamiento de la ETEV en anciano vulnerable

Los fármacos más estudiados en ancianos y las dosis recomendadas en función del peso y función renal se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Ajuste de dosis de HBPM en ancianos vulnerables^{10,13,14,15}.

Prevención ETEV	Enoxaparina	Bemiparina	Dalteparina
Riesgo moderado	20 mg/24 h	2.500 UI/24 h	2.500 UI/24 h
Riesgo alto	40mg/24h	3.500 UI/24 h	5.000 UI /24 h
CCr<30 ml/min	20 mg/24 h	2.500 UI/24 h	2.500-5.000 UI/ 24 h según riesgo moderado alto
Peso<50 Kg	20 mg/24 h	2.500-3.500 UI/ 24 h*	2.500-5.000 UI/ 24 h*
Tratamiento ETEV			
Estándar	1,5 mg/kg/24 h o 1mg/kg/12 h	115 UI/kg/24h	100 UI /12h
CCr <30 ml/min	1mg/kg/24 h	reducir la dosis estándar al menos al 75% (86 UI/Kg/24h) y ajustar según nivel de antiXa (0,8-1 UI/ml)	ajustar según nivelde anti-Xa (0,5-1UI/ml)
<50 Kg	ajustar por nivel anti-Xa (0,5-1UI/ml)	5.000 UI/24 h	5.000 UI/12 h

De manera general dalteparina es la que menor bioacumulación ha mostrado en ancianos con ClCr <30 ml/min. Otras HBPM como enoxaparina (probablemente la que más evidencia científica tiene) y bemiparina (testada en nuestro medio también en poblaciónn anciana hospitalizada e institucionalizada) son también

frecuentemente utilizadas en ancianos. Por el contrario fondaparinux (análogo sintético de las heparinas y que puede estar indicado en pacientes con alergia a las HBPM o pacientes con trombocitopenia) está contraindicada si $CLCr < 30$ o peso < 50 Kg. Tinzaparina y nadroparina son poco utilizadas en ancianos vulnerables, en el caso de nadroparina por falta de datos específicos en pacientes ancianos y en relación a tinzaparina por el aumento de mortalidad en mayores de 70 años con insuficiencia renal encontrado en el estudio IRIS¹¹, estando contraindicada en insuficiencia renal grave a dosis terapéuticas en ficha técnica.

Tratamiento a largo plazo (prevención secundaria)

Aunque los antagonistas de la vitamina K (AVK) siguen siendo los medicamentos de elección a largo plazo para el tratamiento de un episodio de ETEV, en pacientes ancianos con dificultad para un control adecuado del INR, el tratamiento con HBPM o nuevos anticoagulantes orales es una alternativa eficaz y segura. Una revisión Cochrane objetivó que dosis diarias de 40 mg de enoxaparina, 5.000 UI de dalteparina o 3.500 UI de bemiparina, en comparación con AVK, presentaban una reducción no significativa en las probabilidades de recurrencia de ETEV (OR 0,80, IC 0,54-1,18 95%) con un menor riesgo de sangrado (OR 0,50, IC 0,31-0,79 95%)¹².

Movilización en un paciente anciano con ETEV

Como ya hemos dicho, el mejor tratamiento preventivo de la ETEV en el paciente anciano es la movilización precoz.

En el caso de presentar una ETEV (TVP o EP), no hay indicación para recomendar el reposo en cama y la deambulación precoz (en las 24 primeras horas del episodio) no aumenta el riesgo de progresión de TVP ni de nuevos episodios de TEP ni de mortalidad, según confirmaron dos metanálisis por lo que está recomendado (Grado de evidencia 1bA).

→ BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Gil Gregorio. Trombosis y vejez en patología vascular periférica en geriatría. Ribera Casado y Cruz Jentoft. Ed. Masson, 1998; 25-38.
- ² Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Marín León I y cols. Guía PRETEMED- 2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2007.
- ³ Reina L, Carrasco JE, Aicart MD, Archilla J, Barrio CA, Baztán JJ, et al. Recomendaciones sobre profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en Atención Primaria. Documento de Consenso CEFyL- SEMERGEN. 1.a ed. Madrid: EDIMSA; 2014.
- ⁴ Scherz N, Mean M, Limacher A et al. Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013; 11: 435-43.
- ⁵ Hill J, Treasure T; Guideline Development Group. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart* 2010; 96(11): 879-82.
- ⁶ Barba R. Enfermedad tromboembólica: ¿Profilaxis en el anciano? *Rev Clin Esp* 2012; 213: 28-33.
- ⁷ Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):75-475.
- ⁸ Yusen RD, Hull RD, Schellong SM, et al. Impact of age on the efficacy and safety of extended-duration thromboprophylaxis in medical patients. Subgroup analysis from the EXCLAIM randomised trial. *Thromb Haemost.* 2013;110: 1152-63.
- ⁹ Dharmarajan TS, Norkus EP. Venous thromboembolism prophylaxis in the nursing home: to do or not to do? *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 535-9.
- ¹⁰ Rodríguez-Mañas L, Gómez Huelgas R, Veiga Fernández F, et al. Thromboprophylaxis with the Low-Molecular-Weight Heparin Bemiparin Sodium in Elderly Medical Patients in Usual Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation* 2010; 30: 337-45.
- ¹¹ Leizorovicz A, Siguret V, Mottier D; Innohep® in Renal Insuficieny Study Steering Committee. Safety profile of tinzaparin versus subcutaneous unfractionated heparin in elderly patients with impaired renal function treated for acute deep vein thrombosis: the Innohep® in Renal insuficieny Study (IRIS). *Thromb Res* 2011;128: 27-34.
- ¹² Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD002001. DOI: 10.1002/14651858.CD002001.pub2.
- ¹³ Rodríguez-Mañas L, Gómez Huelgas R, Veiga Fernández F, et al. Thromboprophylaxis with the Low-Molecular-Weight Heparin Bemiparin Sodium in Elderly Medical Patients in Usual Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation* 2010; 30: 337-45.
- ¹⁴ Lacut K, Le Gal G, Mottier D. Primary prevention of venous thromboembolism in elderly medical patients. *Clin Interv Aging.* 2008; 3: 399-411.
- ¹⁵ Rico S, Antonijoan RM, Ballester MR et al. Pharmacodynamics assessment of Bemiparin, multiple prophylactic and single therapeutic doses in adult and elderly healthy volunteers and in subjects with varying degrees of renal impairment. *Thromb Res* 2014;133: 1029-38.

Con la colaboración de:



CAPÍTULO ESPECIAL

UTILIZACIÓN DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR
EN ATENCIÓN PRIMARIA
-PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES-

11

Tromboprofilaxis de la COVID-19: indicaciones en Atención Primaria

JUAN PEIRÓ MORANT

Centro de Salud Ponent. Islas Baleares

MANUEL FRÍAS VARGAS

Centro de Salud Comillas. Madrid

ANA PIERA CARBONELL

Centro de Salud Luanco-Gozón. Asturias

EDUARDO CARRASCO CARRASCO. *Centro de Salud de Abarán, Murcia*

OLGA GARCÍA VALLEJO. *Centro de Salud Comillas, Madrid*

AURORA GARCÍA LERÍN. *Centro de Salud Almendrales, Madrid*

MARÍA ÁNGELES CABRERA FERRIOLS. *Centro de Salud San Vicente del Raspeig, Alicante*

En nombre de los miembros activos del Grupo de Trabajo de Vasculopatías de SEMERGEN.

ISBN: 978-84-121672-7-6

Introducción



La enfermedad producida por **SARS-CoV-2 (COVID-19)** en la mayoría de los pacientes infectados cursa con síntomas leves, aunque **en casos más severos** puede progresar rápidamente y desarrollar un **síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico y coagulopatía**. Al producirse una mayor vasoconstricción, isquemia orgánica, inflamación con edema tisular asociado y un estado procoagulante, predispone a la enfermedad tromboembólica tanto venosa como arterial.¹ **La trombosis se asocia a la infección producida por el SARS-CoV-2, aumentando su gravedad y confiriendo un peor pronóstico.**

Muchos pacientes con COVID-19 grave presentan alteraciones de la coagulación similares a otras coagulopatías sistémicas asociadas con infecciones graves, como la coagulación intravascular diseminada (CID) o la microangiopatía trombótica, pero la COVID-19 tiene características distintivas. **El hallazgo clínico principal en la COVID-19 es la trombosis**, mientras que en la CID descompensada aguda es el sangrado.² Se ha sugerido que esta llamada coagulopatía asociada a COVID-19 es predictiva de un mal pronóstico y de una alta mortalidad.

Los documentos de consenso sobre cómo manejar a los pacientes con coagulopatía asociada a COVID-19 se basan en un número limitado de estudios, principalmente retrospectivos, que están actualmente disponibles, por lo que es conveniente tener en cuenta la **necesidad de una continua actualización en base a la evidencia disponible**.³

Nuestra actuación como **médicos de familia** en el ámbito extrahospitalario puede aportar acciones importantes tanto en la **prevención** como en el **seguimiento clínico evolutivo** de esta severa complicación.

Es necesario intentar encontrar los **mecanismos por los que se produce esta hipercoagulabilidad** en la COVID-19 y éstos podrían ser explicados a partir de la **tríada de Virchow**, los tres mecanismos protrombóticos se dan en la infección grave por SARS-COV-2⁴:

▣ **Lesión endotelial:** El SARS-CoV-2 utiliza su proteína S para unirse a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) en la superficie celular, e ingresar en células humanas (alveolares, monocitos, digestivas, renales, dérmicas, pancreáticas, endoteliales, etc.) lesionándolas. Por otro lado, el coronavirus tiene una distribución tisular extensa, lo que hace que se libere una gran cantidad de citocinas proinflamatorias y otros reactantes de fase aguda que contribuyen a la lesión endotelial que se manifiesta como endotelitis generalizada de vasos pequeños y microtrombosis extensa. Algunos autores han acuñado el término **"tromboinflamación"** para describir estos fenómenos⁵.

- ▣ **Estasis:** Relacionada con la inmovilización del paciente durante la enfermedad, independientemente de la COVID-19.
- ▣ **Alteraciones de la coagulación:** Se han publicado numerosas alteraciones en los factores protrombóticos circulantes como el aumento del fibrinógeno, elevación del factor VIII, factor de Von Willebrand, hiperviscosidad, presencia de micropartículas trombóticas circulantes, etc. Se han observado niveles muy elevados de dímero D que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

I Diagnóstico

Los síntomas iniciales de la COVID-19 son similares a los de otras enfermedades víricas (fiebre, cefalea, tos, disnea, diarrea, mialgias, etc.), pero el SARS-CoV-2 tiene el **potencial de provocar enfermedades graves**, incluido el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el síndrome de enfermedad respiratoria aguda, síndrome de disfunción orgánica múltiple y shock. Algunas de las alteraciones analíticas encontradas en pacientes con COVID-19 incluyen linfopenia, elevación del lactato deshidrogenasa y marcadores inflamatorios tales como proteína C reactiva, dímero D o ferritina. Es característica la prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de trombina, con acortamiento del tiempo de tromboelastina parcial activado, trombocitosis o trombocitopenia leve⁶.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (TEV) EN PACIENTES CON COVID-19

El **diagnóstico** de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la tromboembolia pulmonar (TEP) en estos pacientes es similar al de los pacientes no COVID-19, y debe basarse en las **guías de práctica clínica publicadas**. La clínica, la valoración de la probabilidad pre-test mediante las escalas validadas y la realización de las pruebas complementarias confirmatorias constituyen la metodología apropiada,⁷ pero existen algunas consideraciones a tener en cuenta:

- ▣ **Primera:** En todo paciente COVID-19 moderado-grave debemos estar vigilantes ante la aparición de síntomas o signos relacionados con el tromboembolismo venoso (TEV).
- ▣ **Segunda:** El TEV suele presentarse en pacientes COVID-19 graves donde se combinan varios factores de riesgo trombótico. Pero el médico de familia, que realiza el seguimiento clínico en los casos leves-moderados, debe estar atento a la clínica sospechosa de TEV realizando una anamnesis dirigida a aquellos pacientes con otros factores de riesgo trombótico añadidos,

valorando de forma individual y continua la necesidad de tromboprofilaxis.

▣ **Tercera:** Las trombosis venosas se pueden presentar en lugares inusuales, incluso en zonas distales de las extremidades inferiores de forma asintomática.⁸

▣ **Cuarta:** Cualquier aumento en el grado de disnea, la presencia de clínica de disfunción ventricular derecha o la disminución de la saturación de oxígeno deben hacernos sospechar la presencia de TEP.

▣ **Quinta:** A veces no se dispone de pruebas complementarias de imagen debido al riesgo de transmisión del virus o a la inestabilidad del paciente, por lo que la ETEV constituye un verdadero reto diagnóstico en estos sujetos.

I Tromboprofilaxis

La profilaxis del TEV es apropiada en todos los pacientes médicos, quirúrgicos y obstétricos hospitalizados con COVID-19, a menos que exista una contraindicación para la anticoagulación.^{4,6,9} En el ámbito de la atención primaria existen dos escenarios para la tromboprofilaxis del paciente con COVID-19:

a) Pacientes sin ingreso hospitalario

b) Pacientes tras el alta hospitalaria

El establecimiento de la tromboprofilaxis precisa de la valoración del riesgo trombótico del paciente y del riesgo hemorrágico de forma conjunta.

El riesgo trombótico viene definido por la presencia de factores de riesgo de la ETEV y su cuantificación; unos relacionados con el padecimiento de la enfermedad infecciosa en sí (como es la elevación del dímero D) y otros con las características propias del paciente y las circunstancias concomitantes. De la misma manera, el riesgo hemorrágico es la probabilidad de padecer un sangrado relacionado con el tratamiento profiláctico debido a la suma de circunstancias y patologías que predisponen a la hemorragia.

a) TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE AMBULATORIO (sin ingreso hospitalario)

La tromboprofilaxis ambulatoria también puede ser adecuada para individuos seleccionados con COVID-19 que no son ingresados en el hospital, especialmente aquellos con otros factores de riesgo trombótico, como ETEV anterior, cirugía, traumatismo reciente, inmovilización, terapia hormonal sustitutiva, etc. Con la evidencia científica actual no existe ninguna escala de **valoración de riesgo trombótico** validada específica

para pacientes con COVID-19 a nivel ambulatorio. Si bien hay que tener en cuenta que la escala de Padua¹⁰ (Tabla 1A) es la recomendada por la American College of Chest Physicians (ACCP) en la evaluación del riesgo de ETEV en pacientes hospitalizados con patología médica aguda,¹¹ López R. y colaboradores¹² evaluaron la aplicabilidad en el ámbito ambulatorio de las escalas disponibles para pacientes hospitalizados, concluyendo que dichas escalas validadas podrían ser utilizadas en pacientes ambulatorios en cualquier ámbito (atención primaria, hospitalaria y urgencias), sobre todo la escala IMPROVE.¹³ (Tabla 1B)

Para realizar la **evaluación individualizada del riesgo hemorrágico**, aunque no se ha definido una escala validada en los pacientes COVID-19, tenemos que acudir a herramientas que nos orienten en esta acción; la ACCP recomienda utilizar la escala IMPROVE¹⁴ en la valoración del riesgo de sangrado en pacientes con patología médica (Tabla 2).

Tabla 1. Escalas de valoración del riesgo trombótico en pacientes con patología médica

Tabla 1.A. Escala de Padua, predicción de riesgo trombótico	
FACTOR DE RIESGO TROMBÓTICO	Puntuación
Cáncer activo (con metástasis y/o tratados con quimio o radioterapia en los últimos 6 meses)	3
ETEVI previa (se excluye la trombosis venosa superficial)	3
Movilidad reducida (reposo en cama pudiendo levantarse para ir al baño, durante al menos 3 días)	3
Trombofilia conocida (déficit de la antitrombina, déficit proteína C o S, factor Leiden, mutación G20210A de la protrombina, síndrome antifosfolípido)	3
Cirugía o traumatismo reciente (≤ 1 mes)	2
Edad avanzada (≥ 70 años)	1
Insuficiencia cardíaca (NYHA III/IV) o respiratoria (reagudización)	1
IAM o ictus isquémico	1
Infección aguda grave y/o enfermedad reumatológica activa	1
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	1
Tratamiento hormonal en curso	1

Interpretación. Riesgo alto ≥ 4 puntos.

ETEVI: Enfermedad tromboembólica venosa. **IAM:** Infarto agudo de miocardio. **NYHA:** Clasificación funcional de la New York Heart Association.

Modificada de Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for VT: The Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010; 8(11): 2450-2457.



Tabla 1.B. Escala IMPROVE de valoración de riesgo trombótico

FACTOR DE RIESGO TROMBÓTICO	Puntuación	HR
EDEV previa (<3 meses)	3	4,7
Trombofilia conocida	2	3,5
Parálisis MMII actual	2	3,0
Cáncer activo	2	2,8
Inmovilización \geq 7 días (antes y durante el ingreso)	1	1,9
Ingreso en UCI o Unidad coronaria	1	1,8
Edad >60 años	1	1,7

Interpretación. Riesgo alto: \geq 2 puntos

EDEV: Enfermedad tromboembólica venosa, MMII: miembros inferiores, UCI: unidad de cuidados intensivos. HR: *Hazard Ratio*.

Modificada de Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, Zotz RB. et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. CHEST 2011; 140(3): 706-714.

Tabla 2. Escala IMPROVE de evaluación del riesgo de sangrado

FACTOR DE RIESGO HEMORRAGICO	Puntuación
Úlcera gastroduodenal activa	4,5
Hemorragia en los últimos 3 meses	4
Trombocitopenia (\leq 50,000/mm ³)	4
Edad avanzada (\geq 85 años)	3,5
Fallo hepático	2,5
Fallo renal severo (Acr < 30 ml/min)	2,5
Ingreso en UCI	2,5
Catéter venoso central	2
Enfermedad reumática	2
Cáncer activo	2
Edad 40-84 años	1,5
Sexo masculino	1
Insuficiencia renal moderada (Acr 30-59 ml/min/m ²)	1

Interpretación. Riesgo alto \geq 7 puntos.

Acr: Aclaramiento de creatinina. UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Modificado de Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentail F, Akl EA. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012, 141 (Suppl): e 195S-e226S.

Pacientes con alto riesgo de trombosis:

Se recomienda heparina de bajo peso molecular (HBPM) como fármaco de primera línea, en ausencia de contraindicación. La enoxaparina es la única HBPM incluida en el listado de medicamentos esenciales para la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19, publicada en la orden ministerial del Ministerio de Sanidad Español (SND/353/2020)¹⁵. Se recoge específicamente en su ficha técnica¹⁶ la utilización en pacientes con una enfermedad aguda (como insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o enfermedades reumáticas). En cuanto a la dosis de HBPM, se utilizarán **dosis profilácticas**. Se recomienda una **evaluación de la función renal** para ajuste de dosis según filtrado glomerular y tipo de HBPM. En caso de alergia a HBPM o trombocitopenia producida por heparinas,¹⁷⁻¹⁸ en Atención Primaria se recomienda el uso de fondaparinux (Tabla 3).

En pacientes con **alto riesgo de sangrado o con sangrado activo**, se recomienda utilizar la trombopprofilaxis mecánica sola.

Tabla 3. Dosis profilácticas de las diferentes heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux

HBPM Y FONDAPARINUX SEGÚN FUNCIÓN RENAL-PESO	Filtrado glomerular > 30 mL/min	Filtrado glomerular < 30 mL/min
ENOXAPARINA *	40 mg/24h	20mg/24h FG <15 mL/min: NO RECOMENDADA
BEMIPARINA *	3.500 UI/24h	Seguimiento clínico y disminuir hasta 2.500UI/24h, si procede.
DALTEPARINA	5.000 UI/24h	NO RECOMENDADA
NADROPARINA	FG>50mL/min 51-70 Kg: 0.4 mL/24h (3.800 UI) > 70 Kg: 0.6 mL/24h (5.700 UI) FG 30-50 mL/min: Reducir dosis 25-33%	NO RECOMENDADA
TINZAPARINA	4.500 UI/24h	NO RECOMENDADA
FONDAPARINUX	2,5 mg/24 h FG 20-50mL/min: 1,5 mg/24 h	FG<20mL/min: NO RECOMENDADA

Según ficha técnica disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

* Ajustar dosis según peso tras valoración de riesgo trombótico-hemorrágico.

FG: filtrado glomerular. h: horas.



Pacientes con bajo riesgo de trombosis:

Se debe valorar individualmente la **tromboprolifaxis no farmacológica** con terapia compresiva,¹⁹ como son las medias elásticas, y realizar un seguimiento continuo del riesgo.

b) TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

El **médico de familia continuará la profilaxis pautada en el hospital** evaluando periódicamente el riesgo trombótico y hemorrágico mientras persistan los factores de riesgo transitorios, un mínimo de 7 días, asegurando una correcta adherencia y cumplimentación al tratamiento.

I Situaciones especiales

① EMBARAZO, PUERPERIO Y LACTANCIA

En mujeres embarazadas, el estado de hipercoagulabilidad fisiológica y la hipercoagulabilidad relacionada con el virus podrían presentar un riesgo excepcionalmente mayor de morbilidad relacionada con trombosis. Así, las pacientes embarazadas con infección por SARS-CoV-2 constituyen un grupo de riesgo incrementado de ETEV, que requieren una valoración adecuada tanto en el embarazo como en el puerperio compartida con el obstetra o hematología.

De acuerdo con la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia²⁰ se proponen las siguientes medidas:

Durante la gestación

- ❑ Con enfermedad leve o asintomática, en domicilio: HBPM a dosis profiláctica durante 2 semanas.
- ❑ Con enfermedad moderada (inmovilización prolongada): HBPM a dosis profiláctica durante 2 semanas y hasta 7 días tras la resolución de la COVID-19.
- ❑ Cabe reseñarse la especial necesidad de reevaluación continua del riesgo de tromboembolismo y la vigilancia estrecha de la evolución con control domiciliario telefónico, dado el especial riesgo de complicaciones.

Durante el puerperio

- ❑ Con enfermedad leve o asintomática, en domicilio:
 - Sin otro factor de riesgo, HBPM a dosis profiláctica durante dos semanas.

– Con factores de riesgo añadidos, prolongar la HBPM a dosis profiláctica durante 6 semanas.

- **Con enfermedad moderada (inmovilización prolongada):** HBPM a dosis profiláctica durante 2 semanas y hasta 7 días tras la resolución del cuadro e inicio de la movilización. Valorar de forma individualizada la posibilidad de extender la profilaxis hasta 6 semanas después del parto.

Durante la lactancia materna

La recomendación, a pesar de la pandemia por SARS-CoV-2, sigue siendo **potenciar la lactancia materna**. Aun no existiendo datos suficientes de transmisión por esta vía, tanto nuestro Ministerio de Sanidad y Consumo, como la Sociedad Italiana de Neonatología y la propia OMS, le confieren a la lactancia unos beneficios en mujeres infectadas como son el potencial paso de anticuerpos frente al SARS-CoV-2, por lo que si las condiciones clínicas del recién nacido y la madre lo permiten la recomendación es de potenciar la lactancia materna en este contexto, procurando el uso de mascarilla y siguiendo las precauciones y medidas de higiene habituales, reseñando el lavado de manos y a nivel mamario. **La enoxaparina no entraña riesgos durante la lactancia, por lo que sería la HBPM de elección en el contexto de tromboprofilaxis.**

② TOMA DE ANTICONCEPTIVOS

– **En mujeres en edad fértil**²¹ con infección por SARS-CoV-2 que toman anticonceptivos hormonales combinados (AHC) se recomienda valorar su suspensión temporal y el riesgo trombótico, salvo prescripción ginecológica.

– **En mujeres perimenopáusicas**²¹ que utilizan AHC por procesos ginecológicos hasta los 50 años, nos podemos encontrar con dos situaciones en domicilio:

- **Pacientes con COVID-19, confirmado o con sospecha y con sintomatología leve,** se recomienda continuar con el AHC o cambiar por anticoncepción con sólo gestágeno (ASG) si existe algún otro factor de riesgo trombótico.
- **Pacientes con COVID-19, confirmado o con sospecha y con sintomatología respiratoria y/o neumonía** se valorará retirar el AHC y pautar HBPM a dosis profiláctica. Si la paciente precisa tratamiento hormonal es necesario cambiar a ASG, añadiendo HBPM a dosis profiláctica.

– En mujeres posmenopáusicas²¹ que utilizan tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en domicilio nos encontramos con dos situaciones:

- Pacientes con COVID-19 confirmado o con sospecha y con sintomatología leve se recomienda cambiar el THS oral por transdérmico o retirar.
- Pacientes con COVID-19 confirmado o con sospecha y con sintomatología respiratoria y/o neumonía se recomienda retirar el THS y pautar HBPM a dosis profilácticas. Si la sintomatología menopáusica es intensa y es necesario el THS se valorará el cambio a THS transdérmico y añadir HBPM a dosis profiláctica. Si la paciente se encuentra con tibolona puede continuar y añadir dosis profiláctica de HBPM.

3 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE PREVIO

En pacientes con **tratamiento anticoagulante previo** con COVID-19 se recomienda su suspensión y pautar HBPM a dosis terapéuticas: (Tabla 4)

- En caso de no existir alteración de la coagulación ni riesgo trombótico añadido: Se deberá tener en cuenta si se ha realizado tratamiento con fármacos que puedan interactuar con el tratamiento anticoagulante. En estos casos, los pacientes recibirán tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas hasta el fin de la interacción farmacológica, teniendo en cuenta la vida media de los fármacos administrados (valorar interacciones en <https://www.covid19-druginteractions.org/>)
- En caso de alteración de la coagulación o riesgo trombótico: Se continuará el tratamiento con HBPM tras el alta hospitalaria debiéndose valorar las interacciones farmacológicas antes de volver a instaurar el tratamiento anticoagulante que tomaba previamente. Se recomienda reintroducir la anticoagulación oral sólo cuando se negativice la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) y/o el riesgo trombótico, el curso clínico o la situación sociosanitaria de la pandemia lo permita.

4 TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

En los pacientes que ya tomaban **tratamiento antiagregante**^{9,22} el hecho de sufrir una COVID-19 no contraindica el uso profiláctico con HBPM. En caso del uso de terapia con clopidogrel o ticagrelor, en pacientes que requieren tratamiento antiviral, se recomienda su sustitución teniendo en cuenta las interacciones medicamentosas. El ácido acetil salicílico y el prasugrel son los antiagregantes con menos interacciones en los actuales tratamientos de la COVID-19.

Tabla 4. Dosis terapéuticas de las diferentes heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux

HBPM Y FONDAPARINUX SEGÚN FUNCIÓN RENAL-PESO	Filtrado glomerular > 30 mL/min	Filtrado glomerular < 30 mL/min
ENOXAPARINA	1mg/ kg/ 12h o 1,5 mg/kg/ 24h en obesos, con TEP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena ilíaca)	FG 15-30 mL/min 1mg/ kg/24 h FG<15 mL/min: NO RECOMENDADA
BEMIPARINA	115 UI/ kg/24 h <50 kg, 0,2 ml (5.000 UI) 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI) 70-100 kg, 0,4 ml (10.000 UI) 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 UI)	85 UI/ kg/24 h (ajustar dosis al 75%)
DALTEPARINA	100 UI Kg/12 h (para >18.000UI o con riesgo de sangrado o necesidad monitorizar niveles anti-Xa) o 200 UI/ Kg/24 h (sin exceder de 18.000UI)	NO RECOMENDADA (debe ajustarse la dosis para mantener el nivel terapéutico anti-Xa en intervalo de 0,5-1,5 UI/mL)
NADROPARINA	171 UI/kg/24h <50kg: 0,4ml (7,600UI/24h) 50-59 kg: 0,5 ml (4750UI)/24h 60-69 kg: 0,6 ml (5.700 UI)/24h 70-79 kg: 0,7 ml (6650 UI)/24h 80-89 kg: 0.8 ml (7600 UI)/24h ≥90kg: 0,9 ml (17.100 UI/24h) FG 30-50 mL/min: Reducir dosis 25-33% FG entre 30-50 mL/min, reducir entre 25-33%	NO RECOMENDADA
TINZAPARINA	175 UI/ kg/ 24 h	NO RECOMENDADA
FONDAPARINUX	<50 kg, 5 mg/24h 50-100 kg, 7,5 mg/24h >100 kg, 10 mg/24h FG 50-20 mL/min 2.5 mg/24h	FG<20mL/min: NO RECOMENDADA

Según ficha técnica disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

* Ajustar dosis según peso tras valoración de riesgo trombótico-hemorrágico.

FG: filtrado glomerular. h: horas.

5 CÁNCER



Los pacientes con **cáncer en fase activa, con metástasis** y/o que hayan sido tratados con quimioterapia o radioterapia en los últimos 6 meses, presentan un mayor riesgo de ETEV. Es probable que ese riesgo se vea incrementado si se produce una infección concomitante por COVID-19, por el estado de hipercoagulabilidad que conlleva. Sería por tanto necesario en estos casos la valoración integral del paciente de forma multidisciplinar, con oncología y/o los correspondientes servicios hospitalarios que realicen su seguimiento.²³⁻²⁴

Conclusiones

La enfermedad producida por SARS-CoV-2 (COVID-19) nos ha puesto de manifiesto y se ha sugerido una coagulopatía asociada a COVID-19 que es predictiva de una mala evolución y de una alta mortalidad.

Es necesario promover una serie de **medidas generales**, como son:

- ▣ **El ejercicio:** fomentar la deambulación, evitar la estancia prolongada de pie y/o sentado evitando cruzar las piernas, favoreciendo el cambio de posición debiendo ser como mínimo cada media hora, realizar ejercicios de flexoextensión y movimientos circulares de los pies cada hora.
- ▣ **La hidratación:** Es importante evitar la deshidratación, bebiendo un volumen apropiado de agua durante su aislamiento en el hogar, haciendo especial hincapié en aquellos pacientes con fiebre y/o síntomas gastrointestinales (diarrea, astenia, etc.) en los que debe procurarse rehidratación adecuada sin demora.⁶

Y en base al estado de **coagulopatía**, valorar tromboprofilaxis mecánica con el uso de medias de compresión y farmacológica cuando proceda, debiendo ajustarse de forma continua e individualizada al riesgo de cada paciente.

Se necesitan más estudios que nos ayuden a clarificar las estrategias en el manejo de estas patologías, sobre todo en el ámbito extrahospitalario, asegurando así la mejor salud de nuestros pacientes.

→ BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel A, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- ² Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2009; 145:24.
- ³ Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020. Published Online May 11, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
- ⁴ Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability>.
- ⁵ Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14849. doi:10.1111/jth.14849.
- ⁶ Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
- ⁷ Kearon C, Omelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST* 2016; 149(2): 315-352.
- ⁸ Demel P, Cervilla E, Ordieres L, Parra A, Toledano M, Toledo N et al. Incidence of asymptomatic Deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thrombosis Research* 192 (2020) 23–2624.
- ⁹ Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología, *Rev Esp Cardiol* 2020 [citado 22 abr 2020] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893220302062?via%3Dihub>.
- ¹⁰ Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (11) 2450-2457.
- ¹¹ Kearon C, Omelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST* 2016; 149(2): 315-352.
- ¹² López R, Anguis J, López M, Giménez L, Rodríguez P, Suárez L, Otero R, Medrano F. Escalas de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y su aplicabilidad en pacientes ambulatorios con sospecha de trombosis venosa profunda. *Actual. Med.* 2019; 104: (807). Supl. 25-60.



- ¹³ Spyropoulos AC, Anderson F, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *CHEST* 2011; 140(3): 706-714.
- ¹⁴ Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentail F, Akl EA. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012, 141 (Suppl): e1955-e2265.
- ¹⁵ Orden de 17 de abril, por la que se actualiza el anexo I de la orden SND/276/2020 de 23 de marzo, por la que se establecen obligaciones de suministro de información, abastecimiento y fabricación de determinados medicamentos en la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID 19. SND/353/2020. BOE núm. 108, de 18 de abril de 2020, páginas 29293 a 29304. Disponible en <https://www.boe.es/eli/es/o/2020/04/17/snd353>.
- ¹⁶ Ficha técnica de enoxaparina. Disponible en <https://cima.aemps.es/>.
- ¹⁷ Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, Liu P, Elalamy I, Wang C et al. "Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: a Consensus Statement Before Guidelines." *Thromb Haemost* [Internet] 2020 [consultado 22 apr 2020]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0040-1710019.pdf>.
- ¹⁸ Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018; 2 (22) 3360-3392.
- ¹⁹ Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, Mehta S, Alsolamy S, Alshahrani MS et al; Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med* 2019; 380 (14) 1305-1315.
- ²⁰ <https://www.seth.es>. Madrid: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; [Actualizado 21 de abr 2020; citado 27 de abril de 2020]. Disponible: https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf.
- ²¹ <https://aeem.es>. Madrid: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia [citado 24 de mayo de 2020]. Disponible: <https://aeem.es/wp-content/uploads/2020/05/riesgo-tromboembolico-en-la-pandemia-de-covid-2.pdf>.
- ²² Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 12;75(18):2352-2371.
- ²³ Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanna M, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group: A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative group. *Oncologist*. 2020 Apr 3. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0213.
- ²⁴ Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing JG, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism in collaboration with European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543-603.

Con la colaboración de:
 **GRUPO ITALFARMACO**