

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 66



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“TROMBOPROFILAXIS CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN CONDICIONES MEDICAS AGUDAS”

TESINA DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA PRESENTA DRA. IRMA ERIKA DURAN DE LA FUENTE

SECRETARIA DE SALUD HOSPITAL GENERAL DE MEXICO ORGANISMO DESCENTRALIZADO



ASESOR DE TESIS DR. CESAR RIVERA BENITEZ

DIRECCION DE ENSEÑANZA

[Firma manuscrita]

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA



MEXICO, D F

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**TESINA: “TROMBOPROFILAXIS CON HEPARINA DE
BAJO PESO MOLECULAR EN CONDICIONES MEDICAS
AGUDAS”**

Presentada por Dra. Irma Erika Durán de la Fuente

Asesor de Tesis:  Dr. César Rivera Benítez

Profesor Titular del Curso Universitario de Postgrado de Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS

El mayor agradecimiento es a Dios, quien me ha permitido contar con mi familia, con el amor y la amistad

A mis Padres, quienes me han brindado no solo todo su amor, sino apoyo y confianza en todas las decisiones de mi vida, perdón en mis equivocaciones, sus mejores consejos y lo mejor de su ser

A mis hermanos Giovana y Raymundo, por su amor y preocupación por mí, por compartir conmigo los momentos más felices y ser las personas más nobles y valiosas que conozco

A Francisco agradezco su gran amor, su compañía, apoyo y por la ilusión de ser felices juntos

A mi familia que me ha dado su apoyo en forma incondicional, su cariño y los mejores ejemplos de amor y unión y en especial a mi abuelo ya que gracias a él puedo contar con esta familia de la que me siento muy orgullosa

A los maestros que he tenido durante la especialidad, principalmente al Dr. César Rivera Benítez, quien me brindó la oportunidad de ingresar a este Hospital, y continuar en la especialidad de medicina interna, gracias por su interés en nuestra preparación y nuestra superación personal

A la Dra. María de la Luz Castillo Ayometzi por su apoyo incondicional, sus enseñanzas y su amor por la medicina

A mi tía Dra. Graciela de la Fuente quien fue mi primera maestra de medicina

A los pacientes del Hospital General de México GRACIAS por su confianza, su cariño y su nobleza

TROMBOPROFILAXIS CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN CONDICIONES MEDICAS AGUDAS

INDICE

Introducción	1
Epidemiología de la enfermedad tromboembólica	4
Heparina	12
Heparina de bajo peso molecular	15
Mecanismos de acción de la heparina de bajo peso molecular	18
Farmacocinética de la heparina de bajo peso molecular	20
Antiagregantes plaquetarios	22
Aspirina	22

Estudios clínicos en enfermedades agudas	25
• Cáncer	27
• Infarto al miocardio e Insuficiencia cardíaca	32
• Enfermedad vascular cerebral	34
• Otros estudios en condiciones médicas	37
• Cuidados Intensivos	41
Conclusiones	43
Bibliografía	47

TROMBOPROFILAXIS CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR EN CONDICIONES MEDICAS AGUDAS

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso es un espectro de enfermedades que pueden ser clasificadas en 2 categorías: trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. La prevalencia del tromboembolismo pulmonar se ha estimado en 600,000 casos por año, con un índice de mortalidad de 50,000 a 100,000 casos que constituyen de 5 a 10% de todas las muertes reportadas en Estados Unidos, aunque actualmente, contamos con mejores métodos diagnósticos y se conoce mejor la historia natural del embolismo pulmonar así como sus manifestaciones clínicas, más del 50% de estos casos no son diagnosticados, debido a la falta de especificidad de signos y síntomas de esta enfermedad y a que el embolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda no son sospechados clínicamente y solo pueden ser diagnosticados con pruebas específicas (1, 2, 4)

Los problemas médicos agudos se acompañan de eventos comorbidos que contribuyen al desarrollo de síntomas respiratorios o falla respiratoria como la presencia de neumonías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla cardíaca congestiva etc los cuales enmascaran el cuadro clínico de embolismo pulmonar. En la población general, el tromboembolismo venoso es encontrado en pacientes hospitalizados o ambulatorios, con una enfermedad subyacente. Hace aproximadamente 150 años, Virchow identificó tres factores que contribuyen a la formación del trombo: 1 - Disminución del flujo sanguíneo, 2. - Daño vascular, 3 - Estados de hipercoagulación. En grandes estudios de más de 1200 pacientes, se ha encontrado al menos un factor de riesgo en el 96% de los pacientes, estos factores de riesgo, pueden ser heredados o adquiridos y la combinación de estos contribuye a la propensión al desarrollo de enfermedad tromboembólica (1, 2, 4). La coexistencia de estados de hipercoagulación como deficiencia de trombina

III, proteína C, proteína S, hiperhomocitemia etc. incrementan la incidencia de tromboembolismo venoso en estos pacientes (11) Los factores de riesgo adquiridos, que se encuentran más frecuentemente en los pacientes con tromboembolismo venoso son 1 - Edad mayor a 40 años, 2. - Obesidad, 3 - Neoplasias, 4 - Reposo en cama por más de 5 días, 5. - Cirugía mayor, 6. - Falla cardíaca congestiva, 7 - Trombosis venosa previa. Una o más de estas condiciones se encuentra presentes en forma universal en los pacientes con enfermedad grave aguda o posterior a cirugía. (1, 2, 4)

El problema de la enfermedad tromboembólica y su impacto en el cuidado de la salud no debe ser subestimado ya que más de 5 millones de casos de trombosis venosa profunda ocurren anualmente, y de estos 500,000 llegan a presentar embolismo pulmonar, siendo el 10% fatal El tratamiento profiláctico en especial en pacientes hospitalizados, es esencial para reducir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Aunque los beneficios de la prevención han sido establecidos, principalmente en pacientes quirúrgicos, existe evidencia creciente de que la prevención es efectiva en pacientes médicos también. (4, 9)

La profilaxis ha mostrado ser efectiva y segura en la prevención de enfermedad tromboembólica en pacientes con infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral isquémica, enfermedad crítica, falla cardíaca, infección respiratoria, cáncer etc. (2, 4, 21)

A pesar de la eficacia probada en cuanto a la tromboprofilaxis, parece ser que en hospitales de enseñanza y en aquellos que no lo son, se recibe una tromboprofilaxis inadecuada Por esta razón se han establecido consensos para determinar la profilaxis más adecuada en cada paciente (1, 3)

Los métodos de profilaxis pueden ser divididos en físicos y farmacológicos, los primeros, se enfocan a disminuir la estasis venosa e incluyen medias de compresión graduadas, compresión neumática intermitente, y deambulación temprana. Las medidas farmacológicas, incluyen heparina de bajo peso molecular, bajas dosis de heparina estándar, warfarina y drogas antiplaquetarias. (1, 3)

Las heparinas de bajo peso molecular, constituyen una relativa reciente adición a la lista de heparinas para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad. Como profiláctico, la heparina de bajo peso molecular es tan efectiva como la heparina estándar o la warfarina, y no requiere monitorización del tiempo de tromboplastina activado o del INR (9)

Las ventajas clínicas de la heparina de bajo peso molecular, incluyen predictibilidad, niveles plasmáticos dosis dependiente, una vida media larga y menor sangrado por su efecto antitrombótico. Por otra parte la trombocitopenia mediada en forma auto inmune no esta relacionada con el uso a corto plazo de la heparina de bajo peso molecular y el riesgo de que la heparina induce osteoporosis es más bajo con el uso de heparina de bajo peso molecular; esta es administrada sobre la base del peso, una o dos veces al día durante el periodo de alto riesgo en el cual es recomendada la tromboprofilaxis, durante su administración, no se requiere monitorización del tiempo parcial de tromboplastina activada y la dosis no necesita ser ajustada. La heparina de bajo peso molecular, es una relativa nueva clase de anticoagulante que ha sido utilizada en Europa y es ahora utilizada con mayor frecuencia en Estados Unidos, basándose en reportes de estudios randomizados, controlados que demuestran su eficacia y seguridad. (39, 9)

La heparina de bajo peso molecular es derivada de la heparina estándar a través de su despolimerización química o enzimática. Mientras que la heparina estándar, tiene un peso molecular de 5,000 a 30,000 daltons, la heparina de bajo peso molecular tiene de 1,000 a 10,000 daltons, se une con menor fuerza a las proteínas, lo que incrementa su biodisponibilidad, interactúa menos con las plaquetas y da una respuesta predecible, lo cual elimina la necesidad de monitorizar el TPTa; al igual que la heparina estándar, se une a la antitrombina III e inhibe la trombina. La heparina de bajo peso molecular ayuda a prevenir la trombosis venosa profunda en una variedad de situaciones, incluyendo pacientes con condiciones quirúrgicas y condiciones médicas. (2)

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA

Antes de contar con angiografía o gammagrama ventilatorio perfusorio, la incidencia del embolismo pulmonar en un Hospital General, basado en el diagnóstico clínico y confirmado por autopsia, fue de 0.2%, el embolismo pulmonar fue diagnosticado en 2.5% de los casos médicos, 0.5% de los casos quirúrgicos y 0.17% de los casos obstétricos; a pesar del advenimiento de apropiados métodos de diagnóstico, la investigación detallada sobre la incidencia de dicha enfermedad en pacientes hospitalizados, ha sido reportada en forma aislada. En los últimos 20 años, la incidencia de embolismo pulmonar, reportada en dos grandes centros hospitalarios fue de 0.27% a 0.40%. Acerca de los pacientes adultos internados en un hospital urbano (545 pacientes) entre 1985 y 1986, la incidencia de un primer evento de embolismo pulmonar basando el diagnóstico en gammagrama ventilatorio perfusorio, angiografía pulmonar o autopsia fue de 0.40%. Entre 1993 y 1997 en el mismo hospital, el embolismo pulmonar en adultos fue de 0.27% basándose en angiograma pulmonar y gammagrama ventilatorio perfusorio. En un hospital universitario mayor y centro de referencia (580 pacientes), la incidencia de tromboembolismo venoso de 1987 a 1989 fue de 0.35%, para estos pacientes los criterios diagnósticos para el embolismo pulmonar, incluyeron probabilidad intermedia o alta probabilidad en el gammagrama ventilatorio perfusorio, angiograma pulmonar o hallazgo en autopsia. La incidencia de tromboembolismo pulmonar reportado, depende de los criterios diagnósticos, usando criterios más libres, la incidencia calculada de embolismo pulmonar en el mismo hospital urbano, es de aproximadamente 1.0% de las admisiones al hospital. (6)

El tromboembolismo venoso ocurre en 250,000 hospitalizaciones, y causa 50,000 muertes por año en Estados Unidos; en algunos estudios italianos, se ha estimado que la incidencia del embolismo pulmonar es de aproximadamente 100 nuevos casos por año por 100,000 personas, otros estudios han reportado datos similares, encontrando además que, de los pacientes con sospecha de tromboembolismo, 30% son vistos inicialmente en el servicio de urgencias y el diagnóstico de embolismo pulmonar no es realizado en más de 100,000 pacientes al año en EU, y estos pacientes que deberían haber sido diagnosticados, mueren anualmente (3)

Debido a la alta incidencia de enfermedad tromboembólica venosa, al gran número de pacientes no diagnosticados y a su significativa morbilidad y mortalidad, es necesario analizar la epidemiología clínica de la trombosis venosa profunda y del embolismo pulmonar para ayuda del diagnóstico y manejo de esta costosa enfermedad. Múltiples estudios, han examinado la incidencia del tromboembolismo venoso. Se han conducido estudios retrospectivos en la población, que revelan una incidencia anual de 43.7 a 145 por 100,000 pacientes para trombosis venosa profunda y 20.8 a 65.8 por 100,000 personas para embolismo pulmonar, la incidencia fue más alta en mujeres jóvenes en comparación con hombres en los mismos grupos de edad y más alta en hombres de 45 años o más en comparación con mujeres en el mismo grupo de edad. (3)

El promedio de edad de presentación fue de 61.7 ± 20.4 años. The Worcester DVT Study reveló una incidencia anual de 48 por 100,000 personas para trombosis venosa profunda y 23 por 100,000 personas para embolismo pulmonar, y mostró que los rangos de incidencia se elevan exponencialmente con la edad, los factores que incrementan el riesgo de tromboembolismo venoso fueron cáncer, falla cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infarto al miocardio, cirugía y trauma. El 80% de los pacientes contaban con tres o más factores de riesgo (3, 40)

En un estudio realizado en pacientes hospitalizados por Stein y cols la incidencia de embolismo pulmonar reportada fue de 0.23%. En el registro de trombosis venosa profunda en mujeres de Brigham, las características comunes de las pacientes que fueron diagnosticadas con trombosis venosa profunda fueron: cirugía en los últimos 6 meses en 47%, cáncer en 26% y trombosis venosa profunda previa en 23%; el promedio de edad de presentación fue de 59 ± 17 años, el 31% de los pacientes fueron de 70 años o más. Los tres factores de riesgo citados previamente, confieren un alto riesgo para la presentación de la enfermedad tromboembólica, esto ha sido reportado por diversos estudios. A pesar del alto número de pacientes en quienes el mayor factor de riesgo es identificado, un alto porcentaje de pacientes con enfermedad tromboembólica (40.3% y 47%), no tienen una causa identificable en los eventos trombóticos, por lo que se denomina primaria o idiopática. (3, 29)

Se ha reportado que de 44,136 pacientes admitidos en un hospital por diversas causas, la incidencia de embolismo pulmonar fue de 95 de 44,136 pacientes (0.22%), ningún paciente menor de 20 años presentó embolismo pulmonar, en aquellos mayores de 20 años la incidencia de embolismo pulmonar fue de 95 de 34 567 pacientes (0.27%), la incidencia declinó gradualmente a la edad de 89 años, reportándose una incidencia en hombres de 36 de 13,722 pacientes (0.27%) y en mujeres de 59 de 20,845 pacientes (0.28%) Acerca de los pacientes de más de 50 años, la frecuencia en hombres fue de 34 de 9,740 pacientes (0.35%) y en mujeres de 50 de 11,403 pacientes (0.49%) (6) Tabla 1.

Tabla 1 Incidencia de embolismo pulmonar agudo de acuerdo a la edad de aparición del primer evento

EDAD (AÑOS)	Nº ADMISIONES AL HOSPITAL	Nº EP	INCIDENCIA %	95% IC
0-9	7,591	0	0.0	0.00 – 0.05
10-19	1,978	0	0.0	0.00 – 0.19
20-29	3,769	1	0.03	0.00 – 0.15
30-39	5,031	5	0.10	0.03 – 0.23
40-49	4 624	5	0.10	0.04- 0.25
50-59	4,606	26	0.55	0.36 – 0.81
60 –69	4,942	21	0.42	0.26 – 0.65

70 -79	6,563	24	0.37	0.23 - 0.54
80-89	4,057	10	0.25	0.12 - 0.45
90-99	889	3	0.34	0.07- 0.98
> 100	6	0	0.0	

La incidencia reportada en este estudio, no incluye pacientes con embolismo pulmonar silente, en pacientes con trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar silente se ha reportado en 38 a 51% de los pacientes, acerca de los pacientes que mueren en el hospital, se ha reportado, embolismo pulmonar no sospechado en autopsias en 12.9% de los pacientes Durante el período de dicho estudio, murieron 960 pacientes y de estos a 66 se les realizó autopsia, encontrando embolismo pulmonar no sospechado en el 8% Las bases para el diagnóstico, fueron angiografía pulmonar en 14 pacientes y tomografía espiral en 1 paciente (6, 7)

Las autopsias, constituyen una parte importante para el estudio de la incidencia de enfermedad tromboembólica así como para la retroalimentación del médico, en estudios reportados en los que se realizó autopsia a 31% de pacientes que murieron en una unidad de cuidados intensivos, se encontró que tenían un promedio de edad de 59 años \pm 14 con un rango de 18 a 78 años e incluyeron 20 mujeres y 21 hombres en los cuales se encontró que el tromboembolismo pulmonar, constituye uno de los mayores diagnósticos determinados mediante autopsia y que pudieron haber recibido tratamiento profiláctico (7)

En reportes de necropsias realizadas durante 30 años de pacientes de los servicios de cirugía general, medicina interna, oncología y ortopedia en el Hospital General de Malmö, se realizaron 994 autopsias (76.9%) de los pacientes que fallecieron, de las cuales se encontró tromboembolismo en 347 casos En 154 casos, existió la presencia de embolismo pulmonar así como de trombosis venosa profunda, en 106 pacientes

el embolismo pulmonar fue encontrado sin trombosis venosa y en 85 pacientes, se encontró trombosis venosa profunda sin embolismo pulmonar, los trombos se presentaron con la misma frecuencia en ambas extremidades y en 81 casos se presentaron en forma bilateral. Los trombos se detectaron en venas de la extremidad superior en 19 casos y en la vena cava superior en 8 casos. El tromboembolismo venoso continúa siendo un hallazgo común en la necropsia. De los casos de embolismo pulmonar, 77 fueron incidentales, 35 de estos microscópicos, 93 fatal y 90 contributarios (8) Tabla 2.

TABLA 2 Número de pacientes con tromboembolismo verificados por necropsia en el Hospital General Malmö

Departamento	Nº de pacientes	Nº de muertes	Nº de con necropsia	(%)	Tromboem bolismo venoso	Trombosis venosa profunda	Embo lismo pulmonar	Embo lismo pulmonar fatal
Cirugía General	9,209	246	197 (80)	079	056	066	20	
Infectología	2,220	120	101 (84)	027	020	022	08	
Med Interna	9,956	639	482 (76)	170	113	123	44	
Oncología	1,279	204	754 (76)	050	039	033	11	
Ortopedia	3,434	084	059 (70)	021	011	016	10	
Total	26,078	1,293	994 (77)	347	239	260	93	

Estos estudios, nos permiten analizar el riesgo de tromboembolismo en pacientes admitidos en el hospital y el frecuente hallazgo de tromboembolismo venoso en la necropsia. En 1987, una tercera parte de las necropsias, mostró tromboembolismo venoso, una proporción similar a la encontrada en 1957, 1964 y 1975.

La alta incidencia del tromboembolismo venoso y su inalterada presencia a pesar del tiempo, y del uso más frecuente de tromboprofilaxis, puede ser debido a varios factores, entre estos, una mayor proporción de la población en 1987, fue mayor de 65 años en comparación con otros años. En este estudio, el diagnóstico de trombo o émbolo, es subjetivo, pero el uso de la misma técnica para la necropsia y el mismo equipo en el departamento de patología clínica en el hospital en que se realizó permiten realizar un estudio comparativo. Los actuales esfuerzos por reducir el tromboembolismo venoso con la movilización temprana y la profilaxis farmacológica, no han reducido la incidencia total de tromboembolismo venoso verificado por autopsia. El uso de un tratamiento más agresivo en grupos de edad más avanzados no ha sido analizado, estos factores podrían contribuir o explicar la incidencia inalterada de tromboembolismo venoso (8, 9, 29)

Los resultados de algunos estudios de autopsia, implican que el diagnóstico clínico del embolismo pulmonar, se encuentra subestimando la prevalencia de la enfermedad, ya que el embolismo pulmonar no es diagnosticado premortem en 70% de pacientes en quienes se determinó que el embolismo pulmonar es la causa de la muerte al realizar la autopsia. En suma, el embolismo pulmonar fue un hallazgo incidental en la autopsia en un grupo de 200 de 51,645, según reportes de un estudio realizado por Stein y cols (9)

Otro estudio realizado en el Hospital General de Malmö, en donde el porcentaje de autopsias realizadas es de 77% encontrando que el 49% de todos los casos de tromboembolismo pulmonar y 47% con embolismo pulmonar fatal, eran en pacientes admitidos al servicio de medicina interna, en el servicio de cirugía general se encontró el 22%, en ortopedia el 11%, en infectología el 9% y en el servicio de oncología el 12%. El embolismo pulmonar fatal se presentó en 0.27% de las admisiones a cirugía, en 0.42% de las admisiones a ortopedia comparado con 0.43% de pacientes en infectología y 0.58% de medicina interna. (3, 8, 40) Tabla 3

Tabla 3 Porcentaje de necropsias en las cuales el tromboembolismo venoso (embolismo pulmonar fatal) fue encontrado por año y servicio

Año	Cirugía General	Infectología	Medicina Interna	Oncología	Ortopedia
1957	40.8 (9.2)	35.33 (10.9)	26.6 (8.0)		57.7 (11.5)
1964	31.5 (9.0)	26.8 (6.1)	26.1 (8.0)	34.4 (6.3)	59.2 (16.2)
1975	42.1 (4.6)	30.8 (4.1)	28.7 (5.9)	44.9 (5.6)	60.7 (25.0)
1987	39.7 (10.1)	26.7 (7.9)	35.3 (7.1)	32.5 (7.1)	32.2 (16.9)

En el Hospital General de México, la Dra Fierro, realizó una revisión de 2,500 protocolos de autopsia en un período de 3 años de 1996 a 1999, encontrando 196 casos de tromboembolia pulmonar reciente, que corresponden a 7.8% de los casos detectados por autopsia, 80 casos se presentaron en hombres y 116 casos en mujeres, se incluyeron en el estudio solo 133 casos que contaban con expediente completo, sin embargo, no se encontró diferencia significativa en la población incluida y la población excluida en cuanto a edad y sexo en el grupo estudiado, el 39.8% fue del sexo masculino y el 60.2% femenino, la edad mínima de presentación fue de 17 años y la máxima de 95 años, en 72 casos (54%), los pacientes fueron mayores de 60 años, en cuanto a décadas de la vida, se presentó con mayor frecuencia en la 8ª, 7ª y 5ª en orden de frecuencia, con un promedio de edad de 59.9 años. De los 133 casos de TEP en 21 casos (16%) se sospechó clínicamente y solo en 7 (5%) se administró heparina a dosis terapéutica por la sospecha de tromboembolia pulmonar. (6)

De la patología asociada a los 196 casos detectados por autopsia el cáncer se detectó en 77 casos (39%) y de estos, 65 casos (33%) se reportaron como la principal causa de muerte. El adenocarcinoma (74%) fue el principal tipo histológico reportado. El diagnóstico de neumonía se reportó en 40 casos, de los cuales se descartó en 26 casos, encontrando otros hallazgos pulmonares, y en 4 de estos casos, solo se encontró la tromboembolia pulmonar, se detectaron 37 casos de neumonía (28%), 1 caso con absceso pulmonar y 17 casos con infarto pulmonar, en 4 casos se encontraron bronquiectasias, el enfisema pulmonar se reportó en 19 casos

(14.3%), bronquitis crónica en 8 pacientes (6%), cinco casos se reportaron con neumopatía intersticial, en 3 casos se detectó fibrosis pulmonar, y 4 casos (3%) con diagnóstico de tuberculosis. La aterosclerosis, fue detectada también en 6 casos (4.5%) de la población estudiada. La insuficiencia cardíaca congestiva diagnosticada clínicamente, se corroboró en los estudios de autopsia en 12 casos (9%) de los cuales la mayoría fueron en el sexo femenino encontrando que la insuficiencia cardíaca influyó en la embolia pulmonar ($p = 0.01096$). Solo en 2 casos se encontró infarto al miocardio (1%), la obesidad fue reportada en 9 pacientes 6.8%. 30 casos de tromboembolismo pulmonar presentaron sepsis o datos de choque séptico (22.6%). Los hallazgos anatomopatológicos detectaron 20 casos (15%) con diabetes mellitus, el antecedente de hipertensión arterial y cambios anatomopatológicos que sugirieron la enfermedad se encontró en 37 casos (27.8%), el antecedente de trombosis arterial se encontró en 12 casos (9%), el antecedente de trombosis venosa se encontró en 25 casos (18.8%), la evidencia de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, fue encontrada en 21 casos (15.8%), la enfermedad vascular hemorrágica fue encontrada en 11 pacientes (8.3%), 8 casos con enfermedad reumatológica (6%), siendo el 62.5% lupus eritematoso sistémico, 25% polimiositis y 12.5% artritis reumatoide. (6)

De estos pacientes, se administró heparina profiláctica en 24 casos únicamente, los pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento con heparina fueron 97 casos que representan el 92% de los pacientes.

HEPARINA

En la década de su descubrimiento, la heparina, era identificada como un polisacárido aniónico que contenía un residuo aniónico, algunos estudios muestran que la heparina contiene además ésteres de O sulfato y residuos N sulfato glucosaminos, en 1970 se mostró que el ácido idurónico era el mayor componente de ácido urónico en la heparina y la estructura generalizada de la heparina se pudo conocer. En la últimas 2 décadas, la estructura del sitio de unión del pentasacárido a la antitrombina III ha sido descubierta, elucidando así mucho de la estructura fina de la heparina y mejorando el entendimiento de su conformación. (12, 13)

La heparina es extraída de tejidos animales (porcino, bovino), como otros polisacáridos la heparina contiene un gran número de cadenas de diferentes pesos moleculares. Se encuentra conformada por una unidad repetida de disacáridos trisulfatados, pero ésta, además contiene un número adicional de estructuras de disacáridos, son estas unidades adicionales de disacáridos, las que hacen su estructura compleja y constituyen el sitio de unión pentasacárido para la antitrombina, de gran importancia para su actividad anticoagulante (8) La familia de heparina de glucosaminoglicanos, incluye a la heparina y al polisacárido sulfatado heparán sulfato, mientras que la heparina y el heparán sulfato son sintetizados a través de una vía común, los estudios estructurales indican que sus estructuras son diferentes. (11)

Los métodos de extracción se enfocan a especificaciones dadas por la Farmacopea de Estados Unidos, las cuales sirven además para eliminar mucho del heparán sulfato del grado farmacéutico de la heparina (12)

La heparina farmacéutica es un extracto de tejido purificado, compuesto principalmente de glucosaminoglicanos polidispersos, pequeñas cantidades de heparán y dermatán sulfato, que una vez que se presentan en las heparinas no pueden ser eliminadas. Las cadenas son de peso molecular variable 5,000 a 40,000 daltons lo cual le da cierta heterogenicidad No todas las cadenas de heparina contienen el sitio de unión pentasacárido por la antitrombina, solo lo contienen 20 a 50% de las cadenas de polisacáridos. (11, 36)

La heparina más usada es la obtenida de intestino porcino. Los métodos usados para la preparación comercial de la heparina incluyen 5 pasos: 1 - Preparación del tejido, 2 - Extracción de la heparina del tejido, 3 - Recuperación de la heparina, 4 - Purificación de la heparina 5 - Recuperación de la heparina purificada. (11, 12)

Las heparinas de bajo peso molecular, son definidas como sales de heparán sulfato con un peso molecular de 800 Da y para las cuáles, al menos 60% de todas las moléculas tienen un peso molecular de menos de 800 Da. Estas son obtenidas por la despolimerización o fracción de la heparina y tienen una potencia de más de 70 unidades por mg de actividad antifactor Xa y un radio de antifactor Xa . antifactor IIa de más de 1.5. (12, 13, 37, 39)

Antes de que las heparinas de bajo peso molecular fueran probadas para el uso en humanos, el propósito era acercarse a la estructura de la heparina, excepto en el peso molecular y en el radio de actividad antifactor Xa a antifactor IIa. Un ideal de heparina de bajo peso molecular sería simplemente una subfracción de heparina por cromatografía. El mecanismo por el cual se ha obtenido la heparina de bajo peso molecular, es mediante despolimerización para dar un producto con. 1.- Apropiado peso molecular y baja polidispersidad, 2. - Radio de actividad anti factor Xa antifactor IIa mayor de 1, 3 - Estructura similar a heparina, 4 - Sin residuos tóxicos, 5 - Reproducible en cuanto a costo efectividad (12, 13, 14)

Numerosos procesos han sido utilizados para la preparación de estas heparinas, incluyendo temperaturas elevadas, presión, uso de solventes etc. La inestabilidad oxidativa de la heparina ha sido ampliamente observada, por lo que han agregado antioxidantes (bisulfito y quelantes de metal en varios estadios de la preparación de la heparina para aumentar su estabilidad, estas observaciones sugieren la posibilidad de utilizar métodos oxidativos para la preparación de las heparinas de bajo peso molecular, también se ha observado que es posible la degradación bacteriana de la heparina mediante la enzima heparin ligasa I (heparinasa), la reacción de dicha enzima imita la esterificación del grupo carboxilo del residuo de ácido urónico (12, 13, 14)

La heparina puede ser rota en forma oxidativa, usando una variedad de agentes que contienen oxígeno, resultando en una despolimerización oxidativa de la heparina, lo que lleva a la formación de heparina con un apropiado peso molecular, mediante este procedimiento se realiza la preparación comercial de heparinas de bajo peso molecular como ardeparina y parnaparina para uso clínico. En adición a este proceso, es posible despolimerizar oxidativamente a la heparina mediante la deaminación, utilizando ácido nítrico, causando hidrólisis y de esta forma la obtención de heparinas de bajo peso molecular como la certoparina, dalteparin y nadroparina. Dos métodos beta eliminativos uno enzimático y otro químico son utilizados para la despolimerización de la heparina, el método enzimático es utilizado para obtener la tinzaparina y el método químico utilizado para obtener enoxaparina. (2, 11, 12) Tabla 4

Tabla 4. Heparinas de bajo peso molecular método de obtención

HBPM	Nombre comercial	Método de preparación
Ardeparina	Normiflo	Depolimerización oxidativa
Certoparina	Sandoparin	Deaminación
Dalteparin	Fragmin	Deaminación con ácido nitroso
Enoxaparin	Lovenox, Clexane	Beta eliminación

Nadroparin	Fraxiparin	Deaminación con ácido nitroso
Parnaparin	Fluxum	Depolimerización oxidativa
Reviparin	Clivarin	Deaminación con ácido nitroso
Tinzaparin	Inohep, Logiparin	Beta eliminación

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Una conferencia titulada “ Diferenciación de heparinas de bajo peso molecular. Aplicación y consideraciones clínicas” se llevó a cabo en San Petesburgo, Florida en Enero de 1999, en donde se considera que las heparinas de bajo peso molecular son drogas distintas, no intercambiables, y la evidencia emergente de su utilidad y eficacia, le agrega importancia a la diferenciación de las heparinas de bajo peso molecular. La perspectiva actual de que las diferencias bioquímicas entre las heparinas de bajo peso molecular tienen poca relevancia en la práctica clínica esta siendo revisada actualmente (9, 10, 11)

Las heparinas de bajo peso molecular fueron introducidas hace aproximadamente 15 años, y actualmente se establecen como la droga de elección para la tromboprolifaxis en distintas condiciones médicas y agudas y reemplazan paulatinamente a la heparina no fraccionada en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, así como en el manejo de síndromes coronarios agudos. Se encuentra

Nadroparin	Fraxiparin	Deaminación con ácido nitroso
Parnaparin	Fluxum	Depolimerización oxidativa
Reviparin	Clvarin	Deaminación con ácido nitroso
Tinzaparin	Inohep, Logiparin	Beta eliminación

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Una conferencia titulada “ Diferenciación de heparinas de bajo peso molecular. Aplicación y consideraciones clínicas” se llevó a cabo en San Petesburgo, Florida en Enero de 1999, en donde se considera que las heparinas de bajo peso molecular son drogas distintas, no intercambiables, y la evidencia emergente de su utilidad y eficacia, le agrega importancia a la diferenciación de las heparinas de bajo peso molecular. La perspectiva actual de que las diferencias bioquímicas entre las heparinas de bajo peso molecular tienen poca relevancia en la práctica clínica esta siendo revisada actualmente (9, 10, 11)

Las heparinas de bajo peso molecular fueron introducidas hace aproximadamente 15 años, y actualmente se establecen como la droga de elección para la tromboprolifaxis en distintas condiciones médicas y agudas y reemplazan paulatinamente a la heparina no fraccionada en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica, así como en el manejo de síndromes coronarios agudos. Se encuentra

ampliamente aceptado que las heparinas de bajo peso molecular tienen características bioquímicas y farmacológicas específicas y no son drogas intercambiables (10, 17)

Las heparinas de bajo peso molecular, representan un grupo heterogéneo de sustancias que fueron desarrolladas primariamente por sus propiedades anticoagulantes, aunque todas tienen características en común, los diferentes métodos de manufacturación usados para cada tipo de heparina de bajo peso molecular resulta en diferencias significativas estructurales. La actividad anticoagulante, depende ampliamente de la unión de una secuencia de pentasacárido a la antitrombina III y la subsecuente inactivación de factores de coagulación, incluyendo la trombina, factor IIa, factor Xa, y factor IXa. Se asume que en las heparinas de bajo peso molecular la actividad anti Xa fue el determinante primario del efecto antitrombótico, mientras que la actividad anti IIa aumentó el riesgo de hemorragia. Las heparinas de bajo peso molecular, fueron diseñadas para maximizar la actividad anti Xa, comparadas con la heparina no fraccionada. Las heparinas de bajo peso molecular, tienen un radio de actividad anti Xa . anti IIa mayor, pero la actividad específica y el radio de actividad varía entre las drogas. (9, 10, 11, 17)

Múltiples estudios han mostrado la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular, sin embargo, los intentos de monitorizar los efectos de las heparinas de bajo peso molecular objetivamente, estandarizar su potencia antitrombótica o prevenir su efecto terapéutico, basándonos en su actividad anti Xa o en otros ensayos individuales, no han sido exitosos. Es por esto, que consideramos que la inhibición del factor Xa, es uno de los factores responsables del efecto antitrombótico. La liberación del inhibidor de la vía del factor tisular de las células endoteliales contribuye a la potencia antitrombótica, otros efectos biológicos son relevantes, incluyendo interacciones con el cofactor II de heparina, factor 4 de las plaquetas, liberación de otros factores endoteliales como activador de plasminógeno, modulación de proteína C activada, inhibidor de activador de plasminógeno y expresión de moléculas de adhesión como P- selectina. (9, 11, 12)

Las heparinas de bajo peso molecular, son agentes de gran valor clínico, con un gran rango de aplicaciones. Se realizan investigaciones sobre nuevas indicaciones y la eficacia de las heparinas de bajo peso

molecular. Existe una gran necesidad de mejorar nuestro entendimiento de los mecanismos biológicos bajo los efectos terapéuticos y profilácticos de las heparinas de bajo peso molecular (9, 11, 12)

Las heparinas de bajo peso molecular son un grupo de anticoagulantes derivados de la heparina no fraccionada que inician su desarrollo durante el último cuarto del siglo. Después de casi 2 décadas las heparinas de bajo peso molecular, han establecido su lugar como una importante clase de compuestos. antitrombóticos, el uso de estas heparinas, ha reemplazado a la heparina no fraccionada en muchas partes de Europa. Su uso se ha incrementado, ya que estudios recientes muestran que la mitad de los pacientes con trombosis venosa profunda pueden ser tratados en forma adecuada con heparina de bajo peso molecular sin admisión hospitalaria y que la heparina, induce trombocitopenia, que es menos frecuente con el uso de heparina de bajo peso molecular. (11, 12)

La introducción de las heparinas de bajo peso molecular, proviene de un mejor entendimiento de las bases moleculares de la bioquímica asociada con la cascada de coagulación. El aislamiento de un inhibidor de la proteasa antitrombina III y la caracterización de factores de coagulación, como trombina y factor Xa, fueron críticos en el desarrollo de las heparinas de bajo peso molecular. (11)

La heparina acelera la inhibición de estos factores por la antitrombina, previniendo la generación de fibrina. En la cascada de coagulación, un factor activa al siguiente, al menos que la protrombina (factor II) sea convertida a trombina por el factor Xa; es la trombina, la que actúa en el fibrinógeno para formar coágulos de fibrina. La naturaleza de esta cascada, sugirió la oportunidad terapéutica de desarrollar un agente que fuera más específico que la heparina, el cual actúa en distintos puntos de la cascada, y que pudiera proveer una mejor regulación de la coagulación y disminuir así el riesgo de hemorragia asociado con la heparina. Las heparinas de bajo peso molecular fueron originalmente desarrolladas basándose en esta idea. Varios laboratorios, observaron que cuando la heparina es fraccionada o rota química o enzimáticamente, su actividad contra la trombina decrece a una extensión mucho más grande que su actividad contra el factor Xa (11, 12, 13)

La separación de actividades, resulta de diferencias en sus requerimientos moleculares para la inhibición. El factor Xa interactúa directamente con antitrombina III uniéndose a una secuencia de unidades de pentasacáridos específicamente en la heparina y requiere una cadena corta de heparina compuesta solo de estas unidades de sacáridos para su inactivación. En contraste, la trombina, se debe unir adyacente a la antitrombina en una secuencia de la heparina, esto requiere de una cadena de heparina más grande con 18 o más sacáridos para su inactivación. Como el factor IIa se encuentra en la convergencia de la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación, se ha especulado que la heparina de bajo peso molecular teniendo un aumento en el radio antifactor Xa – antifactor IIa, facilitará la regulación de la coagulación y mejorará su índice terapéutico. (9, 11, 13)

MECANISMOS DE ACCION DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Como la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular son glucosaminoglicanos que consisten en cadenas de residuos alternantes de d-glucosamina y ácido urónico, alternando ácido glucurónico y ácido idurónico. La heparina no fraccionada es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos con un peso molecular de 3,000 a 30,000. Las heparinas de bajo peso molecular, son fragmentos de heparina no fraccionada producidos por la despolimerización química o enzimática que produce cadenas con un peso molecular de cerca de 5,000 daltons. Ambas heparinas la no fraccionada y la de bajo peso molecular, ejercen su actividad anticoagulante por activación de la antitrombina, previamente conocida como antitrombina III. Su interacción con la antitrombina es mediada por una secuencia de pentasacáridos que está distribuida a lo largo de las cadenas de heparina. Aproximadamente una tercera parte de las cadenas de heparina no fraccionada, pero solo 15 a 25% de las cadenas de heparinas de bajo peso molecular contienen la secuencia de pentasacárido. (9, 37, 39)

La unión del pentasacárido a la antitrombina, causa un cambio conformacional en la antitrombina, que acelera su interacción con trombina y el factor Xa cerca de 1,000 veces. La diferencia entre la heparina

La separación de actividades, resulta de diferencias en sus requerimientos moleculares para la inhibición. El factor Xa interactúa directamente con antitrombina III uniéndose a una secuencia de unidades de pentasacáridos específicamente en la heparina y requiere una cadena corta de heparina compuesta solo de estas unidades de sacáridos para su inactivación. En contraste, la trombina, se debe unir adyacente a la antitrombina en una secuencia de la heparina, esto requiere de una cadena de heparina más grande con 18 o más sacáridos para su inactivación. Como el factor IIa se encuentra en la convergencia de la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación, se ha especulado que la heparina de bajo peso molecular teniendo un aumento en el radio antifactor Xa – antifactor IIa, facilitará la regulación de la coagulación y mejorará su índice terapéutico. (9, 11, 13)

MECANISMOS DE ACCION DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Como la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular son glucosaminoglicanos que consisten en cadenas de residuos alternantes de d-glucosamina y ácido urónico, alternando ácido glucurónico y ácido idurónico. La heparina no fraccionada es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos con un peso molecular de 3,000 a 30,000. Las heparinas de bajo peso molecular, son fragmentos de heparina no fraccionada producidos por la despolimerización química o enzimática que produce cadenas con un peso molecular de cerca de 5,000 daltons. Ambas heparinas la no fraccionada y la de bajo peso molecular, ejercen su actividad anticoagulante por activación de la antitrombina, previamente conocida como antitrombina III. Su interacción con la antitrombina es mediada por una secuencia de pentasacáridos que está distribuida a lo largo de las cadenas de heparina. Aproximadamente una tercera parte de las cadenas de heparina no fraccionada, pero solo 15 a 25% de las cadenas de heparinas de bajo peso molecular contienen la secuencia de pentasacárido. (9, 37, 39)

La unión del pentasacárido a la antitrombina, causa un cambio conformacional en la antitrombina, que acelera su interacción con trombina y el factor Xa cerca de 1,000 veces. La diferencia entre la heparina

no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular se encuentra en su relativa actividad inhibitoria contra el factor Xa y la trombina. Cualquier pentasacárido contenido en la cadena de heparina, puede inhibir la acción del factor Xa simplemente por su unión a la antitrombina y causando un cambio conformacional. En contraste a inactivar la trombina, la heparina se debe unir a ambas antitrombina y trombina formando un complejo ternario (9, 37, 39)

Este complejo, puede estar formado solo por pentasacáridos contenidos en las cadenas de heparina, compuestos por al menos 18 unidades de sacáridos, mientras que muchas de las cadenas de heparina no fraccionada son compuestas de al menos 18 unidades de sacáridos de longitud, menos de la mitad de las heparinas de bajo peso molecular son de suficiente longitud para unirse a la trombina y antitrombina; contrariamente a la heparina no fraccionada la cual tiene una actividad equivalente contra el factor Xa y la trombina, las heparinas de bajo peso molecular tienen mayor actividad contra el factor Xa (3, 9, 37)

La vía del inhibidor del factor tisular, puede contribuir a la actividad inhibitoria de las heparinas de bajo peso molecular y de la heparina no fraccionada contra el factor Xa. Primero, la vía del factor inhibidor tisular, forma un complejo e inactiva al factor Xa y posteriormente la heparina, inactiva al factor VIIa. Ambas heparinas liberan al inhibidor de la vía del factor tisular del endotelio y aumentan su actividad inhibitoria contra el factor Xa. (9, 14, 39)

La importancia relativa de la inhibición del factor Xa y la inhibición de la trombina en mediar el efecto antitrombótico de la heparina no fraccionada y de la heparina de bajo peso molecular no es claro, pero hay evidencia que ambos son necesarios. In vitro, la trombina es el blanco más importante, porque la inhibición de la trombina previene la activación por retroalimentación de los factores V y VIII, pero la inhibición del factor Xa también confiere actividad antitrombótica (9, 13, 14)

FARMACOCINÉTICA DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Las heparinas de bajo peso molecular producen una respuesta de anticoagulación más predecible que las heparinas no fraccionadas, reflejando su mejor biodisponibilidad, su vida media más larga y eliminación independiente de la dosis, así cuando las heparinas de bajo peso molecular, son administradas en dosis bajas en forma subcutánea, la recuperación de la actividad antifactor Xa se acerca al 100 por ciento, comparado con cerca del 30 por ciento con heparina no fraccionada. La vida media plasmática de la heparina de bajo peso molecular es 2 o cuatro veces más larga que la de la heparina no fraccionada, alcanzando sus niveles 2 a 4 horas posteriores a la inyección intravenosa y de tres a seis horas después de la inyección subcutánea. La actividad inhibitoria de la heparina de bajo peso molecular contra el factor Xa persiste por más tiempo que su actividad inhibitoria contra la trombina, reflejando la aclaración más rápida de cadenas de heparina más grandes. (9, 10, 11, 37) En contraste la heparina de bajo peso molecular, es eliminada en 2 fases, una rápida, saturable, que refleja la captación hepática y una fase lenta que corresponde a la eliminación renal. (10,11)

Las diferencias farmacocinéticas entre la heparina de bajo peso molecular y la no fraccionada, puede ser explicada por la propensión más baja de unión a proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos. En contraste a las heparinas de bajo peso molecular, la heparina no fraccionada, se une a las proteínas plasmáticas endógenas, como histidina, vitronectina polimérica, fibronectina, factor 4 de plaquetas, el cual es liberado de las plaquetas activadas y a multímeros de alto peso molecular del factor de Von Willebrand. La unión de heparina no fraccionada a las proteínas del plasma, reduce su efecto anticoagulante, porque es menos posible que interactúe con antitrombina, y la respuesta anticoagulante impredecible, refleja la amplia variabilidad de concentraciones plasmáticas de proteínas que se unen a la heparina. Algunas de estas proteínas que se unen a la heparina, son reactantes de fase aguda, los cuáles se producen en cualquier paciente enfermo, mientras que otros, como el factor 4 de plaquetas y el factor de Von Willebrand, los cuales son liberados durante el proceso de coagulación. Debido a la respuesta anticoagulante impredecible, es necesario cuando se administra heparina no fraccionada la monitorización por laboratorio cuando la heparina es dada en dosis terapéuticas (9, 11, 16, 36, 39)

La unión reducida de la heparina de bajo peso molecular a las proteínas plasmáticas y al endotelio, cuenta para su mejor biodisponibilidad. Su reducida unión a macrófagos explica porqué ellos no son eliminados por mecanismos hepáticos a la misma extensión como la heparina no fraccionada y porque la eliminación renal es más lenta que la captación hepática. (16, 39)

La mejor biodisponibilidad, la eliminación independiente de la dosis y la disminución de la afinidad por la unión de proteínas a la heparina, hace la respuesta anticoagulante a la heparina de bajo peso molecular más predecible, que la heparina no fraccionada. Consecuentemente la monitorización por laboratorio es innecesaria excepto en pacientes con insuficiencia renal y posiblemente aquellos con peso menor de 50 y mayor de 80 Kg. (9) Las heparinas de bajo peso molecular, causan menor sangrado que las heparinas no fraccionadas en estudios realizados en animales, esto es debido a varias causas: Primero las heparinas de bajo peso molecular inhiben la función plaquetaria menos que la heparina no fraccionada debido a que estas se unen menos a las plaquetas; segundo, contrariamente a la heparina no fraccionada las heparinas de bajo peso molecular, no incrementan la permeabilidad microvascular; tercero, por su más baja afinidad para las células endoteliales, formas de alto peso molecular del factor de Von willebrand y las plaquetas; las heparinas de bajo peso molecular intervienen menos con la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso. (9, 11, 35)

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

ASPIRINA

La aspirina es una de las drogas antiplaquetarias más baratas y ampliamente usada, tiene la más baja incidencia de eventos adversos, este agente ha sido evaluado como una droga antiplaquetaria y ha mostrado su eficacia en la prevención de eventos vasculares fatales y no fatales. (35) Es un éster salicilato de ácido acético, es un agente antiinflamatorio no esteroideo, se absorbe de 80 a 100% en estómago e intestino delgado con un pico en los niveles plasmáticos a los 40 minutos de su ingestión, no tiene un efecto acumulativo después de varias dosis. La biodisponibilidad de la aspirina no es importante para su efecto antitrombótico, ya que el efecto inhibitorio en las plaquetas, se lleva a cabo en la circulación portal, antes que en la circulación sistémica. Su vida media es de 15 a 20 minutos, aún antes de que las plaquetas sean liberadas a la circulación, la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa del megacariocito por la aspirina, se lleva a cabo (43, 35)

La sintetasa de prostaglandinas se encuentra involucrada en el primer paso en la síntesis de prostaglandinas, la conversión de araquinodato a prostaglandina G₂, la cual es transformada enzimáticamente por la peroxisasa a prostaglandina H₂ procesada posteriormente para formar tromboxano A₂. La aspirina, acetila la sintetasa de prostaglandinas causando una inhibición irreversible de la actividad de ciclooxigenasa, resultando en el efecto antitrombótico de la aspirina. La activación de plaquetas causa liberación del tromboxano A₂, resultando en agregación plaquetaria irreversible y vasoconstricción, por otra parte la ciclooxigenasa vascular endotelial procesa prostaglandina H₂ para producir prostaciclina. La prostaciclina, ejerce un efecto opuesto al tromboxano A₂ inhibiendo la agregación plaquetaria y produciendo vasodilatación. Debido a la diferencia que existe en cuanto a la sensibilidad a la aspirina, se ha sugerido que bajas dosis de aspirina pueden ser superiores en la prevención de la trombosis por la inhibición selectiva de prostaglandina y la síntesis de tromboxano A₂. (43) Los efectos adversos, pueden ser la prolongación del tiempo de sangrado, sin causar sangrado generalizado, la aspirina induce toxicidad gastrointestinal, y sangrado intestinal relacionado con la presencia de lesiones o erosiones en la mucosa gástrica. (35)

Su efecto antitrombótico, se alcanza con dosis entre 50 y 1,5000 mg/d, sin embargo, se ha demostrado que la aspirina es efectiva en dosis bajas con menos efectos adversos, la aspirina ha mostrado un efecto concluyente en la fase aguda del infarto al miocardio (IAM) y debe ser administrada a todos los pacientes con sospecha de IAM. Puede ser útil en la prevención de IAM en pacientes con alto riesgo y se puede evitar el IAM en 1 a 2 pacientes de alto riesgo tratando a 1 000 pacientes al año (43) La aspirina ha mostrado tener beneficio terapéutico en pacientes con enfermedad vascular cerebral, señalando que el beneficio es de 10 muertes menos por 1,000 pacientes (35)

Nueva información, se ha publicado en cuanto al papel de la aspirina y otros antiagregantes plaquetarios en el tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica, en cuanto a esta principalmente contamos con el estudio Pulmonary Embolism Prevention (PEP), sin embargo, existen múltiples estudios más enfocados al uso de otros inhibidores de la ciclooxigenasa, tienopiridinas e inhibidores de los receptores de glicoproteínas IIb y IIIa, relacionados principalmente con la revascularización coronaria. (43)

En un esfuerzo por prevenir la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar después de eventos quirúrgicos o de la presencia de condiciones médicas agudas, se han usado diferentes estrategias de tromboprofilaxis, algunos meta análisis han mostrado que la aspirina reduce el riesgo de embolismo pulmonar y de trombosis venosa profunda durante el período de mayor riesgo aproximadamente en una tercera parte de los pacientes. (18, 35)

Aunque la aspirina o la terapia con antiagregantes plaquetarios ha mostrado ser efectiva en infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral isquémica y un amplio rango de situaciones, no es ampliamente recomendada para la prevención de tromboembolismo. La situación puede ser debida a que no existen suficientes estudios randomizados que nos den evidencia de esto Sin embargo un meta análisis que incluye cerca de 800 pacientes quirúrgicos con cirugía ortopédica y otros con condiciones médicas agudas, indica que pocas semanas de terapéutica antiplaquetaria, reducen la frecuencia de trombosis venosa profunda cerca de dos quintas partes y el embolismo pulmonar en dos terceras partes ($p = 0.000001$), con reducciones similares

en cada una de las poblaciones de pacientes estudiados (18) Los resultados de estudios randomizados placebo control demostraron que dosis bajas de aspirina, reducen el riesgo de embolismo pulmonar incluyendo eventos fatales y de trombosis venosa sintomática, lo cual confirman metaanálisis realizados previamente Se han reportado en estudios previos reducciones proporcionales en tromboembolismo venoso en grupos de pacientes, uno de estos es el estudio PEP Esta situación tiene 2 implicaciones: Se espera que la aspirina puede ser utilizada para la reducción del tromboembolismo venoso en al menos una tercera parte de grupos quirúrgicos y en algunos grupos de pacientes médicos con un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso y la segunda es que el riesgo de tromboembolismo en cualquier paciente es la clave determinante de los beneficios absolutos del uso de aspirina para la profilaxis. (18, 35)

En el estudio PEP, los eventos tromboembólicos no fueron reportados, si estos no presentaban manifestaciones clínicas, si no fueron investigados completamente o si fueron no fatales y ocurrieron después de la salida del hospital. Algunos pacientes han recibido tratamientos largos con antiagregantes plaquetarios especialmente en aquellos con alto riesgo de tromboembolismo venoso se considera que puede traer mayores beneficios Durante el manejo con aspirina se han reportado episodios de sangrado, sin embargo, no se incrementaron episodios de sangrado fatales (18)

La pregunta sobre el uso de aspirina en la tromboprofilaxis envuelve varias consideraciones, estas incluyen no solo los efectos encontrados en estudios clínicos como el PEP, sino además, los riesgos absolutos del tromboembolismo o de sangrado en un paciente particular, el costo y la facilidad de administración del tratamiento, así como la probabilidad de continuar el tratamiento por el período de mayor riesgo. En comparación con las heparinas de bajo peso molecular, el uso de aspirina implica menor costo, sin embargo existe menor posibilidad de reducción del riesgo de tromboembolismo. Los resultados de meta análisis y del estudio PEP, muestran que la aspirina reduce el riesgo de tromboembolismo en al menos una tercera parte de los pacientes, independientemente del uso de otra medida de tromboprofilaxis. (18)

ESTUDIOS CLINICOS EN ENFERMEADES AGUDAS

Muchas condiciones médicas agudas incrementan el riesgo de tromboembolismo venoso, entre estas, encontramos a pacientes con cáncer, infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral, daño al cordón espinal, síndrome nefrótico, falla cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La obesidad y el tabaquismo, son factores de riesgo modificables que también han sido asociados al tromboembolismo venoso. Las heparinas de bajo peso molecular son seguras para la prevención y tratamiento de tromboembolismo venoso, y se han utilizado en forma y con resultados favorables. (9, 27, 31)

Aún existen limitaciones sobre la evidencia de la utilidad de la tromboprolifaxis debido al número y calidad de los estudios que forman parte de las bases de las recomendaciones para la profilaxis (26) Se han considerado algunos puntos apropiados para los estudios de profilaxis para trombosis venosa. Son necesarias pruebas diagnósticas muy sensibles y específicas para la actividad tromboembólica como venografía con contraste para pacientes con alto riesgo, screening en ambas piernas para pacientes con riesgo moderado Algunos consideran que la evidencia en la reducción de muertes de todas las causas se requiere para convencer que la tromboprolifaxis es de beneficio Debido a estas limitaciones, se han realizado estudios grandes para demostrar la eficacia biológica de la tromboprolifaxis. (2, 21)

Los métodos de screening tienen limitaciones, la prueba de captación de fibrinógeno cuenta con baja sensibilidad y especificidad, el doppler tiene pobre sensibilidad como prueba de screening en pacientes asintomáticos y la venografía, no es un estudio que se encuentre disponible ampliamente, la relevancia clínica de muchos de los trombos, es cuestionable. Debe ponerse especial atención cuando se interpreta la reducción de riesgo atribuida a métodos para la profilaxis mecánica, ya que muchos estudios no han sido capaces de unir los métodos mecánicos con los farmacológicos (2)

En muchos estudios se excluyen a pacientes con factores de riesgo mayor en situaciones adversas, por lo que el resultado, no puede ser aplicado a todos los pacientes especialmente a aquellos con historia previa de tromboembolismo o a pacientes con potencial de sangrado La tromboprolifaxis con heparinas de

bajo peso molecular, cuenta con las ventajas mencionadas al uso de este tipo de heparinas, debido a que tienen un efecto más predecible en cuanto a la dosis respuesta (2, 23)

En general, la trombopprofilaxis, se encuentra basada en la alta prevalencia de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados, la naturaleza silente de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, los costos de morbilidad y la potencial mortalidad asociada con la falta de prevención de trombos. (2)

Una alternativa de profilaxis, podría ser el uso de pruebas como ultrasonograma doppler en los pacientes con riesgo, sin embargo, este método es caro y tiene moderada sensibilidad y valor predictivo positivo cuando es usado en pacientes asintomáticos con alto riesgo. (1)

La profilaxis se realiza en un grupo de pacientes en los que el beneficio, parezca sobrepasar al riesgo. Sobre la trombopprofilaxis en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, se han reportado múltiples estudios, con resultados específicos.

Bajas dosis de heparina han sido recomendadas para los pacientes hospitalizados con condiciones médicas agudas, con factores de riesgo para tromboembolismo, los cuales incluyen edad avanzada, inmovilización prolongada o parálisis, enfermedad vascular cerebral, infarto al miocardio, falla cardíaca congestiva, cáncer, estados de hipercoagulabilidad, enfermedad inflamatoria intestinal, terapia con estrógenos y la necesidad de cuidados intensivos. A pesar de la evidencia sobre la importancia de trombopprofilaxis en pacientes hospitalizados con condiciones médicas agudas, se reporta que la profilaxis solo ha sido utilizada en menos de la tercera parte de pacientes médicos, con factores de riesgo. (1, 2, 3)

En contraste con los pacientes quirúrgicos, los pacientes con condiciones médicas, han sido menos estudiados. Los estudios reportados hasta el momento, se encuentran limitados en número y tamaño, sin embargo, se cuenta ya con suficientes recomendaciones acerca de la trombopprofilaxis para grupos de pacientes no quirúrgicos. Estudios de profilaxis, han separado a pacientes con infarto agudo al miocardio, pacientes con enfermedad vascular cerebral, pacientes médicos en general (2, 32)

CANCER

Múltiples estudios epidemiológicos, han encontrado al cáncer como factor de riesgo en la enfermedad tromboembólica, en un porcentaje significativo de pacientes, que va de 16.5% a 32%, es sabido que las células neoplásicas producen ciertos procoagulantes en forma temprana en el curso de la enfermedad, aún antes de que la neoplasia sea diagnosticada. Varios estudios que siguieron a pacientes prospectivamente con trombosis venosa profunda idiopática, reportaron una alta incidencia de neoplasias malignas posteriormente al evento trombotico. Un estudio Italiano realizado por Giuntinni, en el cual se realizó seguimiento de 300 pacientes admitidos en su unidad con diagnostico de embolismo pulmonar; 10 de 111 (9.1%) desarrollaron subsecuentemente cáncer. Monreal y cols. realizaron un estudio similar, el cual reportó una incidencia de 23% en aquellos con trombosis venosa profunda idiopática y 6% en aquellos con trombosis venosa secundaria. Un estudio prospectivo realizado por Prandoni y cols con 2 años de seguimiento, encontró una asociación significativa con trombosis venosa profunda y el desarrollo de cáncer en 7.6%, especialmente si se había reportado tromboembolismo recurrente. Sorenson y cols encontraron que el diagnóstico de cáncer después del diagnóstico de tromboembolismo venoso, es mayor en los primeros 6 meses posteriores al evento, sin embargo, no se recomienda realizar estudios para diagnosticar cáncer en cada paciente con tromboembolismo venoso idiopático (23, 24, 25, 26)

Los pacientes con cáncer, frecuentemente desarrollan alteraciones características en la hemostasia, incluyendo anomalías en las plaquetas, activación anormal en la cascada de coagulación, liberación de activador del plasminógeno y disminución en la síntesis hepática de anticoagulantes y proteínas coagulantes. El cáncer ocasiona cambios cuantitativos y cualitativos en las plaquetas. La trombocitosis reactiva puede presentarse en el 80% de los pacientes con cáncer, mientras que la trombocitopenia, ocurre en 11% de los pacientes con neoplasia. La agregación plaquetaria y la activación en pacientes con cáncer constituye el gatillo para la liberación de glicolípidos a la circulación del huésped por células tumorales. Se ha propuesto que la agregación plaquetaria contribuye al crecimiento del tumor y a la progresión por parte de las células del tumor contra las defensas del huésped y provee factores de crecimiento que facilitan la implantación y vascularización de las células tumorales (28, 25)

El cáncer causa un incremento en los factores de coagulación V, VIII, IX y XI, fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno y en la cuenta plaquetaria. Los niveles incrementados de marcadores activados de coagulación como el fragmento 1 + 2 de la protrombina, trombina y antitrombina, productos de degradación del fibrinógeno y el dímero D en pacientes con cáncer indican que un proceso de consumo de coagulación ocurre en la neoplasia. Estos marcadores de activación de la coagulación invariablemente están aumentados en pacientes con cáncer con enfermedad diseminada. La proteína precursora de trombos (TPp), la cual es medible, es un marcador sensible, puede diferenciar el estado hipercoagulable del proceso trombótico. Los estudios preliminares sugieren que un nivel elevado de TPp puede diferenciar el estado hipercoagulable de la malignidad de aquel causado por trombosis actual. Una variedad de neoplasias, pueden secretar activadores de plasminógeno que incrementan la permeabilidad de los vasos sanguíneos y promover la migración de células tumorales. Los activadores del plasminógeno y sus inhibidores, están envueltos en el proceso de iniciación, proliferación y metástasis (30, 28)

Algunos factores contribuyen potencialmente a incrementar el riesgo de trombosis en los pacientes con cáncer, otros de los mecanismos por los que se favorece un estado trombofílico y consisten en la disminución en la síntesis hepática de antitrombina, proteína C, proteína S etc en los pacientes con cáncer, en especial aquellos con metástasis hepáticas, y esto se correlaciona con los niveles de albúmina. El riesgo de sangrado o trombosis en el paciente con cáncer, depende del tipo de neoplasia y de la modalidad de terapia antineoplásica, las complicaciones trombóticas resultan de la agregación plaquetaria y de su activación, el tumor o la quimioterapia, inducen activación del sistema de coagulación, disminución en la síntesis hepática, aumento en el consumo de proteínas anticoagulantes naturales, disminución en la eliminación de factores activadores de coagulación y fenómenos autoinmunes como la presencia de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico. Los factores que pueden contribuir al aumento del riesgo de sangrado y complicaciones trombóticas en el paciente con cáncer admitido en la UCI incluyen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, tratamiento con quimioterapia o radiación previa, enfermedad metastásica de hígado o médula ósea (28, 26, 41)

Los pacientes con cáncer se encuentran en mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso, incluyendo aquellos con tumores secretores de mucina (cáncer gastrointestinal y pancreático), los tumores de pulmón, cerebro, próstata, mama, ovario y pacientes con leucemia promielocítica aguda y desórdenes mieloproliferativos. Adicionalmente, el riesgo de desarrollar trombosis en pacientes con cáncer está influido por la edad y el estado hormonal del paciente. Las mujeres postmenopáusicas con tumores de mama avanzados recibiendo tamoxifen y quimioterapia adyuvante, tienen riesgo de evento trombótico tres veces mayor que las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama. (28, 26, 28)

Algunos agentes antineoplásicos asociados con tromboembolismo venoso son cisplatino, ciclofosfamida, metotrexate y 5 fluoruracilo. Finalmente las causas mecánicas de tromboembolismo venoso, pueden resultar de invasión vascular de tumores de riñón, estómago, pulmón, hígado, corteza adrenal y testículo y del uso de catéteres centrales. (25, 2, 28)

La incidencia de tromboembolismo venoso, se incrementa cuando los pacientes son tratados con quimioterapia. En mujeres con cáncer de mama estadio I o II, la incidencia se incrementa en 2%. Los estudios con terapia hormonal únicamente han reportado incidencia de aproximadamente 1% mientras que el uso combinado de 2 modalidades incrementa el riesgo a 4.9%. Para pacientes que reciben quimioterapia para estadio IV de cáncer de mama una incidencia más alta ha sido reportada por arriba del 8 2% (28, 4, 41)

La incidencia de tromboembolismo venoso, ha sido investigada en pacientes con glioma de alto grado. En un estudio prospectivo en 77 pacientes, reportó que 20 pacientes (26%) desarrollaron tromboembolismo venoso durante las 74 semanas de seguimiento, seis pacientes (8%) lo presentaron a los 3 meses posteriores y 9 (12%) lo desarrollaron durante la quimioterapia. Otro estudio retrospectivo, reporta una incidencia de 16% durante el tratamiento con quimioterapia. Dos estudios retrospectivos en enfermedad de Hodgkin y no Hodgkin, revelan una incidencia de tromboembolismo venoso de 3% y 6% respectivamente, relacionada con la quimioterapia. (28, 25, 26)

Acercas de los pacientes con catéter venoso central para nutrición parenteral, menos de 3% desarrollan tromboembolismo venoso sintomático. En pacientes con distintos tipos de cáncer y catéter para quimioterapia, el riesgo de tromboembolismo venoso varía entre 3% y 54% (22, 23). La incidencia del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer sin quimioterapia no ha sido ampliamente investigada, sin embargo los estudios han sugerido que hay un incremento en la incidencia de tromboembolismo en los pacientes con enfermedad avanzada y con el uso de quimioterapia y catéter central. (22, 37, 41)

Los tipos de cáncer más asociados a la enfermedad tromboembólica son: pulmón en 25.6%, páncreas 17.4%, estómago 16.8%, colon 15.2%, próstata 6.5%, ovario 6.3%, mama 2.9%, riñón 0.4% y otros 7.0%. Otros estudios han revelado una fuerte asociación con carcinoma de páncreas, de ovario, cerebro, riñón y linfomas no Hodgkin. Los estudios muestran una probabilidad elevada de readmisión de estos pacientes al hospital, la cual es mayor en aquellos pacientes con diagnóstico primario de trombosis venosa profunda y con neoplasia, seguidos por pacientes con diagnóstico solo de neoplasia y posteriormente aquellos con tromboembolismo únicamente (24, 28)

El tromboembolismo venoso, es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con cáncer y puede ser debida a un estado hipercoagulable y a su tratamiento, incluyendo cirugía, quimioterapia, radioterapia y catéter central. En los pacientes con cáncer la prevención de tromboembolismo es una gran prioridad en comparación con aquellos pacientes sin cáncer, debido a que el diagnóstico de tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar son más difíciles y a que el tratamiento del tromboembolismo venoso es menos exitoso encontrándose relacionado a mayor riesgo de sangrado. (2, 41)

Los pacientes con cáncer que son sometidos a un evento quirúrgico tienen al menos el doble de riesgo postoperatorio y más de 3 veces el riesgo de embolismo pulmonar que los pacientes sin cáncer que se someten a un evento quirúrgico. La trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular es efectiva en la reducción de trombosis profunda y del desarrollo de embolismo pulmonar fatal en los pacientes que son sometidos a cirugía. Un largo estudio randomizado en el que los pacientes médicos recibieron bajas dosis de heparina no fraccionada o ninguna profilaxis en el que se valoró la mortalidad, se encontró que la mortalidad

fue de 32% en el grupo control y de 19% en el grupo de pacientes que recibió bajas dosis de heparina no fraccionada (2, 41)

La quimioterapia por si misma se encuentra fuertemente asociada a complicaciones tromboembolicas. El riesgo de tromboembolismo en una mujer con cáncer de mama en estadio II que recibe quimioterapia es de 7 a 11%, disminuyendo dramáticamente a medida que el ciclo de quimioterapia se va completando. Los antiestrógenos, tamoxifen, incrementan el riesgo tromboembólico de la quimioterapia 2 a 6 veces en las pacientes con cáncer de mama. En un estudio randomizado, de tamoxifen como adyuvante en cáncer de mama estadio I, este se encuentra asociado con el incremento del riesgo de trombosis venosa profunda (riesgo relativo 1.6) y el embolismo pulmonar con un riesgo de 3.0. Algunos tumores están asociados con un mayor riesgo de tromboembolismo, como los tumores cerebrales, adenocarcinoma, cáncer colorectal, tumores pulmonares o de células renales y cáncer de ovario (25, 2, 28, 41)

Levine y cols randomizaron a 311 mujeres con cáncer de mama recibiendo quimioterapia, para valorar el tratamiento con una dosis muy baja de warfarina (n= 152) vs placebo (n= 159). La dosis de warfarina fue de 1 mg/d por 6 semanas que después se ajusta para mantener un INR entre 1.3 y 1.9, con un promedio de 1.5. Se presentaron siete eventos tromboembólicos en el grupo placebo en comparación con uno en el grupo de warfarina. (2)

Los pacientes con cáncer que se encuentran con catéter central frecuentemente desarrollan trombos en las venas axilar y subclavia. El riesgo de tromboembolismo varía entre 3 y 54%. Bern y cols condujeron un estudio en el cual los pacientes con catéteres centrales fueron randomizados (82) para recibir profilaxis con warfarina 1 mg por día o sin tratamiento, todos los pacientes fueron a una venografía de extremidad superior a los 90 días o antes si ellos desarrollaban síntomas de trombosis. Los pacientes que recibieron warfarina, tuvieron un porcentaje de presentación de trombosis de 9%, comparada con 37.5% en el grupo de pacientes control ($p < 0.001$), en un estudio subsecuente, Monreal y cols randomizaron a pacientes con catéter central para recibir tratamiento con heparina de bajo peso molecular (dalteparin 2,500 U diario) o sin tratamiento por 90 días, este estudio fue detenido antes de tiempo después de que 8 de los 13 pacientes en el

grupo control, desarrollaron trombosis comparado con uno del grupo de heparina de bajo peso molecular ($p = 0,002$) La reducción de la trombosis relacionada con el catéter central y el malfuncionamiento de los catéteres son puntos importantes en la profilaxis en estos pacientes. Pero el mayor beneficio, es la disminución de la sepsis relacionada con el catéter. Basándonos en estas observaciones, se sugiere que la warfarina o heparina de bajo peso molecular pueden ser administrados una vez al día en pacientes con cáncer y que cuentan con catéter central. (2,41)

Existen estrategias efectivas para la prevención del tromboembolismo en estos pacientes, sin embargo estas se encuentran en desuso, esta es un área de gran trabajo para desarrollar, sin embargo los protocolos se encuentran aun en marcha, sin que contemos hasta el momento con especificaciones precisas en cuanto a tromboprofilaxis para cada tipo de neoplasia. (41)

INFARTO AL MIOCARDIO E INSUFICIENCIA CARDIACA

Los pacientes con infarto al miocardio, tienen un riesgo moderado de tromboembolismo venoso, en ausencia de uso de aspirina o de anticoagulación, la incidencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, es de 24 % y 2.6% a 6.1% respectivamente El riesgo se incrementa con la edad y en presencia de falla cardiaca congestiva Knuffin y cols identificaron el infarto al miocardio 6 meses previos, como factor de riesgo en 8% de los pacientes con embolismo pulmonar y en 2% de los pacientes con trombosis venosa profunda. Los pacientes que recibieron aspirina presentaron una reducción media de la incidencia de trombosis venosa, y se comprobó que la anticoagulación plena es efectiva en la prevención de trombosis venosa (2, 24)

La falla cardiaca congestiva se ha identificado en 73 de 258 (28.2%) pacientes en un estudio realizado por Ferrari y cols. no se encontró otra causa para el tromboembolismo venoso, se cree que el edema crónico en extremidades inferiores por la falla cardiaca derecha, contribuye al riesgo, de cualquier forma, existe una fuerte correlación entre la falla cardiaca congestiva y el embolismo pulmonar Un gran estudio realizado por Kniffin y cols. sobre la enfermedad tromboembólica, reportó falla cardiaca congestiva en 26%

de 7,174 pacientes con embolismo pulmonar y en 14% de 8,923 pacientes con trombosis venosa profunda. Posiblemente el mecanismo, es la hipoxia crónica que causa vasoconstricción pulmonar, lo que atribuye a la trombosis in situ (2, 32, 21)

La terapia antitrombótica profiláctica en pacientes con infarto al miocardio, puede ser usada para la prevención del tromboembolismo venoso así como trombosis intramural y embolismo arterial sistémico. La incidencia de trombosis venosa profunda es de 24% en pacientes con infarto al miocardio no tratados con heparina profiláctica. Tres estudios han evaluado diferentes regímenes con bajas dosis de heparina no fraccionada (5,000 U 2 a 3 veces al día y 7,500 U 2 veces al día), dos de estos encontraron reducción en la incidencia de trombosis venosa profunda usando la prueba de captación de fibrinógeno como diagnóstico. Dos estudios evaluaron altas dosis de heparina IV (40,000 U/d) y encontraron un beneficio en la reducción de trombosis venosa profunda sin incremento en las complicaciones por sangrado (2, 23)

Otros estudios randomizados, han demostrado que la anticoagulación plena con heparina y los anticoagulantes orales después del infarto al miocardio, resultaron en disminución del diagnóstico clínico de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, comparado con grupos de pacientes sin profilaxis o con bajas dosis de anticoagulantes. Los métodos mecánicos de profilaxis pueden ser útiles, sin embargo, debido al tratamiento agresivo del infarto al miocardio con trombolíticos, y heparina no fraccionada; el uso de antiagregantes plaquetarios, heparina de bajo peso molecular o combinaciones de ambas drogas, se han hecho secundaria en el tratamiento de este tipo de pacientes. El efecto de terapia trombolítica o dosis plenas de heparina o heparina de bajo peso molecular en el desarrollo de tromboembolismo venoso después del infarto al miocardio, no ha sido bien conocido (2, 21, 23)

Un meta análisis realizado con pacientes con infarto al miocardio que recibían terapia anticoagulante así como aspirina, reportó una reducción relativa del 25% en la mortalidad (reducción absoluta de 3.5%) en aquellos pacientes que no tomaron aspirina ($p = 0.002$) y una reducción relativa de 6% (0.5% de reducción absoluta) en pacientes que tomaron aspirina ($p = 0.003$). La heparina se asoció con reducciones en el embolismo pulmonar, reinfarto y enfermedad vascular cerebral (23, 24)

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL.

Los pacientes que sufren enfermedad vascular cerebral, tienen un alto riesgo de trombosis venosa profunda en la extremidad paralizada, con una incidencia del 63% Cerca del 5% de las muertes tempranas posteriores a enfermedad vascular cerebral son debidas a embolismo pulmonar. (21, 2, 32) El simple escrutinio de trombosis venosa profunda y de la mortalidad en algunos estudios realizados con anticoagulantes en la enfermedad vascular cerebral isquémica, indica que bajas dosis de heparina no fraccionada, heparinoide y heparina de bajo peso molecular reducen fuertemente la incidencia de trombosis venosa profunda cuando se compara con aquellos pacientes sin profilaxis. (40)

Este tipo de pacientes tienen un alto riesgo de trombosis venosa profunda en la extremidad parética, presentando una incidencia de 55% Aproximadamente 5% de las muertes tempranas que siguen a un evento vascular cerebral, son atribuidas a embolismo pulmonar De aproximadamente 421 pacientes que fueron admitidos a una unidad de rehabilitación de enfermedad vascular cerebral, a quienes se les realizó USG doppler para la detección de trombosis venosa profunda, se encontró que al 14% de los pacientes al momento de entrar a la unidad se le detectó trombosis venosa profunda y un 5% adicional de pacientes sin profilaxis, presentaron trombosis venosa profunda durante la rehabilitación (2, 32,33)

Nueve estudios randomizados, han evaluado el uso de bajas dosis de heparina no fraccionada y de heparina de bajo peso molecular en estos pacientes. En dos estudios separados, la administración de bajas dosis de heparina no fraccionada se asoció con 71% de reducción en la trombosis venosa profunda relacionada con el grupo de pacientes control Datos similares se encontraron en uno de dos estudios que compararon la heparina de bajo peso molecular con placebo Un estudio demostró eficacia significativa para la heparina de bajo peso molecular, sin embargo, el otro no lo hizo Los reportes de trombosis venosa profunda en estos 2 estudios fueron de 40% para el grupo placebo y 26% para el grupo que usó heparina de bajo peso molecular. Otros dos estudios recientes, han comparado directamente el uso de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 40mg sc cada 24 horas) con dosis bajas de heparina no fraccionada (5.000 U cada 12 horas), usando venografía de contraste como diagnóstico temprano Ambos estudios encontraron que

la heparina de bajo peso molecular, puede dar una mayor protección que bajas dosis de heparina no fraccionada, existe una reducción relativa del riesgo a favor de la heparina de bajo peso molecular de 29% y 43% sin evidencia de mayor sangrado. El heparinoide danaparóide ha sido evaluado como tromboprofilaxis en algunos estudios. En los 2 estudios realizados con danaparóide, la reducción relativa del riesgo para el agente activo fue de 78%, mientras que en 2 estudios de danaparóide contra bajas dosis de heparina no fraccionada, hubo una reducción del 44% con el uso de danaparóide. En un estudio no randomizado prospectivo de 691 pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica, la combinación de bajas dosis de heparina no fraccionada, medias elásticas de compresión y compresión neumática intermitente, se asoció con pocos síntomas de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en comparación con la administración de bajas dosis de heparina no fraccionada, más medias elásticas de compresión. (2, 21, 41)

Dos estudios recientes han evaluado la efectividad de la heparina, aspirina, danaparóide en la reducción del déficit neurológico, la incidencia de embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda clínica ha sido evaluada, en el International Stroke Trial, incluyendo a 19,435 pacientes con EVC, encontrando una reducción significativa en la frecuencia de embolismo pulmonar fatal y no fatal con heparina, 0.5% en el grupo tratado con heparina y 0.8% en pacientes no tratados ($p = 0.02$). El grupo de heparina randomizado recibió entre 5,000 U o 12,500 U, dadas en forma subcutánea cada 12 horas. No hubo diferencia en la incidencia de tromboembolismo en ambos grupos de pacientes, pero se notó un incremento en el sangrado en los pacientes que recibieron el régimen con heparina no fraccionada. La aspirina (300mg cada 24 horas) fue inefectiva en la reducción del embolismo pulmonar fatal y no fatal. En el Trial of ORG se incluyeron 10,172 pacientes, se administró el danaparóide en el problema agudo, para mantener un nivel anti-Xa con un nivel plasmático entre 0.6 y 0.8 por 7 días. La incidencia clínica del tromboembolismo venoso fue de 0.4% en el grupo placebo, comparada con ninguna en el grupo que recibió danaparóide. (2, 21, 35, 40)

En un estudio randomizado que compara heparina de bajo peso molecular con placebo, se encontró una reducción de incidencia en pacientes manejados con heparina de bajo peso molecular sin incremento en el riesgo de sangrado. En otros estudios no se ha encontrado diferencia en pacientes que reciben dosis única de heparina de bajo peso molecular al día y aquellos que reciben placebo. Finalmente el danaparóide sódico fue

superior a la administración de bajas dosis de heparina no fraccionada en la reducción de la incidencia de trombosis venosa profunda. Con base en estos y otros estudios, aparentemente el uso de heparina de bajo peso molecular parece ser la mejor profilaxis para pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémica. (2, 35, 40)

De estos estudios, bajas dosis de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y danaparoiide, se puede recomendar a pacientes con enfermedad vascular isquémica, usando la trombosis venosa profunda como marcador, la heparina de bajo peso molecular y el danaparoiide son más eficaces que bajas dosis de heparina no fraccionada. En los estudios, estos agentes profilácticos, se mantuvieron por 10 a 24 días posteriores al evento vascular, la continuación de la profilaxis, dependerá de la presencia de factores de riesgo como paresia, reposo en cama, fibrilación auricular, y falla cardíaca congestiva. No se ha estudiado sobre el uso de tratamiento profiláctico en pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico. El uso de medias elásticas de compresión y de compresión neumática intermitente es recomendado para aquellos pacientes que son tratados activamente, y en aquellos pacientes en que exista mayor riesgo de sangrado con el uso de heparina. (2)

El valor de la profilaxis con heparina en la enfermedad vascular cerebral ha cambiado ampliamente por los resultados del IST (International Stroke Trial), considerando que la heparina y otros anticoagulantes pueden tener grandes beneficios después de un evento de tipo isquémico: previenen la recurrencia del evento vascular cerebral, limitan la discapacidad a largo plazo, y disminuyen la presentación clínica de trombosis venosa profunda. Sin embargo, el uso de heparina no fraccionada presenta un gran incremento en el riesgo de sangrado en estos pacientes tanto intracraneal como extracraneal. (40) Tabla 5.

Tabla 5. Prevención de trombosis venosa profunda con bajas dosis de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o heparinoide en enfermedad vascular isquémica (TVP detectada por prueba de captación de fibrinógeno o venografía). (HNF BD . heparina no fraccionada bajas dosis)

Referencia	Droga	Nº	TVP	Muerte	Droga	No.	TVP	Muerte
McCarthy	HNF BD	16	2 (12.5%)	3 (19.9%)	Sin tratamiento	16	12 (75%)	5 (31.3%)
Turner	HNF BD	144	32 (22.2%)	3 (2.1%)	Sin tratamiento	161	117 (73%)	53 (32.9%)
Prins	Dalteparin	27	6 (22.2%)	9 (33.3%)	Sin tratamiento	30	15 (50%)	4 (13.3%)
Sandset	Dalteparin	42	15 (35.7%)	0	Sin tratamiento	50	17 (34%)	1 (2%)
Turpie	Danaparoides	50	2 (4%)	1 (1.8%)	Sin tratamiento	25	7 (28%)	2 (8%)
Turpie	Danaparoides	45	4 (8.9%)	9 (20%)	HNF BD	42	13 (31%)	9 (21.4%)
Dumas	Danaparoides	89	13 (14.6%)	17 (19.1%)	HNF BD	90	17 (18.9%)	11 (12.2%)
Hillbom	Enoxaparina	106	14 (13.2%)	21 (19.8%)	HNF BD	106	24 (22.6%)	28 (26.4%)

OTROS ESTUDIOS EN CONDICIONES MEDICAS AGUDAS

Otros pacientes con condiciones médicas distintas al infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral isquémica etc que se encuentran en riesgo moderado de desarrollar tromboembolismo venoso, incluyen a pacientes con falla cardíaca congestiva o infecciones, problemas reumatológicos agudos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5, 19)

En contraste con los pacientes quirúrgicos, los pacientes con condiciones médicas, han sido menos estudiados. Los estudios reportados hasta el momento, se encuentran limitados en número y tamaño, pocos estudios han incluido grupos placebo comparados con grupos control, la mayoría ha comparado heparina de bajo peso molecular con heparina no fraccionada, sin embargo, se cuenta ya con suficientes recomendaciones acerca de la tromboprolifaxis para grupos de pacientes no quirúrgicos (2, 21, 40)

Estudios para la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes médicos, han comparado bajas dosis de heparina no fraccionada con heparina de bajo peso molecular y placebo, bajas dosis de heparina no fraccionada con heparina de bajo peso molecular. En algunos estudios, bajas dosis de heparina no fraccionada

(5,000 UI cada 12 horas) se compararon a la no profilaxis y al uso de placebo por 10 a 14 días, los rangos de trombosis venosa profunda detectados mediante pruebas específicas, se redujeron 67% (de 27% a 9%) y las complicaciones de sangrado fueron raras (2, 21)

Dos estudios han comparado heparinas de bajo peso molecular con placebo. En el primero de ellos, la enoxaparina 60 mg una vez al día o placebo, fue dado a dos pacientes de mayor edad con una condición médica por 10 días. Los rangos de trombosis venosa profunda reportados por prueba de captación de fibrinógeno fueron de 4 de 132 (3%) vs 12 de 131 en los pacientes que recibieron heparina de bajo peso molecular y placebo respectivamente. ($p = 0.03$) El sangrado mayor fue reportado en un paciente con heparina de bajo peso molecular y en 2 pacientes que recibían placebo. En el reciente estudio Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin (MEDENOX) con la administración de 20 o 40 mg diario, se comparó con placebo en 1,102 pacientes hospitalizados, muchos de los cuáles tenían falla cardíaca congestiva, falla respiratoria o infecciones agudas. El hallazgo primario, fue la trombosis venosa profunda detectada por venografía bilateral o ultrasonografía doppler entre los días 6 y 14 o embolismo pulmonar documentado. La incidencia de enfermedad tromboembólica fue de 14.9% (43 de 288) para los pacientes que recibían placebo, 15% para los pacientes que recibían enoxaparina 20 mg, y 5.5% (16 de 291) para pacientes que recibían enoxaparina 40 mg ($p < 0.001$ para la heparina de bajo peso molecular vs placebo). El sangrado mayor ocurrió en 1.1% de los pacientes que recibieron placebo, 0.3% de los pacientes que recibían enoxaparina 20 mg y 1.7% de aquellos en el grupo de 40 mg. No había diferencia en el índice de muerte en los tres grupos (2, 24). En este estudio se encontró un efecto significativo en trombosis venosa profunda a través de la venografía (2,40)

La heparina de bajo peso molecular, ha sido comparada con bajas dosis de heparina no fraccionada en seis estudios randomizados. Bergman y Neuhart compararon la enoxaparina 20 mg diario con bajas dosis de heparina no fraccionada 5,000U en 442 pacientes hospitalizados con enfermedad médica aguda y no encontraron diferencias significativas para los eventos tromboembólicos o el sangrado. En un estudio de 887 pacientes médicos, usando la venografía de rutina, para diagnosticar la trombosis venosa profunda, el punto final de tromboembolismo venoso y la muerte ocurrió en 22% de los pacientes con uso de bajas dosis de heparina de bajo peso molecular y en 15% de los pacientes que fueron randomizados para el uso de heparina

de bajo peso molecular ($p = 0.04$) Los restantes estudios comparativos, incluyeron a pacientes en otras modalidades incluyendo pletismografía, USG doppler o marcadores plasmáticos de trombosis confirmados por pruebas objetivas. En cada uno de estos estudios, la heparina era comparable o superior a bajas dosis de heparina de bajo peso molecular (2,5)

En el estudio Profilaxis del Tromboembolismo en Medicina Interna con Enoxaparina (PRIME), se comparó la enoxaparina 40 mg una vez al día, con bajas dosis de heparina no fraccionada 3 veces al día en pacientes médicos inmovilizados (885), el primer punto, fue el tromboembolismo venoso diagnosticado por ultrasonido doppler y confirmado por venografía o en forma objetiva para embolismo pulmonar, los eventos tromboembólicos, fueron detectados en 1 de 393 (0.2%) de pacientes que recibían heparina de bajo peso molecular y 5 de 377 (1.4%) de los pacientes que reciben bajas dosis de heparina no fraccionada ($p = 0.2$) El sangrado mayor fue visto en 2 pacientes que recibían heparina de bajo peso molecular y en 7 de 377 pacientes que recibían bajas dosis de heparina no fraccionada (1.5%), dos de los cuales, resultaron en la muerte. No hubo diferencia en los índices de muerte, 7 que recibían heparina de bajo peso molecular y 11 que recibían bajas dosis de heparina no fraccionada. En el estudio PRINCE, 452 pacientes con distress respiratorio severo, o falla cardíaca congestiva, fueron randomizados para recibir enoxaparina 40 mg/d o bajas dosis de heparina no fraccionada 5,000 U dos veces al día por 10 a 12 días. Pacientes con niveles elevados de dímero D o fibrina soluble, fueron a venografía. Los eventos tromboembólicos fueron detectados en 8.4% de pacientes que recibían heparina de bajo peso molecular y en 10.4% de aquellos tratados con bajas dosis de heparina no fraccionada ($p = 0.6$). El sangrado ocurrió en 1.5% de los pacientes que recibían heparina de bajo peso molecular y en 3.6% de pacientes que recibían bajas dosis de heparina no fraccionada (2,40)

Dos estudios randomizados han valorado el efecto de la heparina de bajo peso molecular en la mortalidad. En un estudio pequeño hecho por Dahan y cols (4) 4.4% de los pacientes murieron en ambos grupos de placebo y heparina de bajo peso molecular, con presentación de trombosis venosa profunda en 3% del grupo con heparina de bajo peso molecular y 9.1% en el grupo placebo ($p = 0.03$) (40) Berhman y Caulin, describieron un estudio en el cual 2,474 pacientes admitidos al hospital con condiciones médicas agudas,

fueron randomizados para recibir heparina de bajo peso molecular o placebo por mas de 21 días La mortalidad fue del 10% en ambos grupos. (3,24, 40)

Se puede concluir de estos estudios, que tanto bajas dosis de heparina no fraccionada como heparina de bajo peso molecular disminuyen en forma significativa la incidencia de eventos tromboembólicos, cuando se compara con pacientes sin tromboprofilaxis en pacientes médicos agudos. (2)

Un meta análisis reciente, de estudios randomizados, el cual comparó la heparina de bajo peso molecular con bajas dosis de heparina no fraccionada en pacientes con condiciones médicas agudas, encontró que no hay diferencia significativa de eventos tromboembólicos o de muerte, mientras que la heparina de bajo peso molecular, está asociada con menor incidencia de sangrado (52%) Tabla 6

Tabla 6 Resultados de estudios de prevención de tromboembolismo en pacientes con condiciones médicas.

Estudio	Valoración	Nº	Fármaco	DVT, %	Control	DVT, %	P
Belch	Scanning	100	LDUFH	4	Nin guno	26	<0.001
Dahan	Scanning	263	Enoxaparina 60 mg/d	3	Placebo	9.1	0.03
MEDENOX	Venografía y EP clínico	866	Enoxaparina 40mg/d	5.5	Placebo	14.9	>0.001
			Enoxaparina 20 mg/d	15.0			0.90
Harenberg	Pletismografía y Doppler	200	Certoparina	3.6	LDUFH c 8 h	4.6	
Bergmann y Neuhart	Scanning	442	Enoxaparina 20 mg/d	4.8	LDUFH c 12 h	4.6	NS
HESIM	USG	1,436	Fraxiparina 36mg/d	0.6	LDUFH c 8 h	0.8	NS
PRIME	USG	885	Enoxaparina 40 mg/d	0.2	LDUFH c 8 h	1.4	NS
PRINCE	Venografía y EP clínico	452	Enoxaparina 40 mg/d	8.4	LDUFH c 8 h.	10.4	NS

LDUFH Bajas dosis de heparina no fraccionada, MEDENOX Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparina, HESIM Heparin Study in Internal Medicine, PRINCE Thromboembolism Prevention in Cardipulmonary Diseases with Enoxaparina

CUIDADOS INTENSIVOS

El embolismo pulmonar es difícil de diagnosticar en estos pacientes en estado crítico, ya que generalmente estos desarrollan falla respiratoria por otras razones, la enfermedad tromboembólica tiene un serio impacto en el pronóstico de estos pacientes ya que la trombosis venosa profunda puede dificultar la colocación de catéteres centrales, llevar a embolismo pulmonar, sepsis y choque séptico (23)

Muchos de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos, tienen por lo menos un factor de riesgo para el tromboembolismo venoso, y varios cuentan con más de uno. (2,1) Estos pacientes comúnmente cuentan con catéteres centrales para monitorización y manejo de medicamentos y soluciones que pueden favorecer la formación de trombos adherentes y causar embolismo e infección, la inmovilización debida a su enfermedad, a la sedación o a la administración de algunas drogas, favorece la formación de trombos. Por lo general, los pacientes que se encuentran en estas condiciones, tienen una enfermedad subyacente que predispone a un estado de hipercoagulabilidad como enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alteraciones reumatológicas, falla cardíaca, cáncer y pueden ser obesos o ancianos. Cuando estos pacientes presentan embolismo pulmonar, existe disminución en la oxigenación, aumento en el trabajo ventilatorio, aumento de la presión pulmonar y del trabajo de ventrículo derecho, por esto que existen muchas razones para brindar un tratamiento profiláctico a los pacientes en la unidad de cuidados intensivos. (23)

Estudios recientes, sugieren que la heparina de bajo peso molecular es más efectiva que la heparina no fraccionada en los pacientes en estado crítico y que altas dosis de heparina de bajo peso molecular son más efectivas que bajas dosis y que placebo, sin que se incremente el riesgo (21) Un estudio reciente doble ciego realizado en una unidad de cuidados intensivos usando screening por doppler cada 72 horas reportó trombosis venosa profunda en 31% de 309 pacientes control, en otro estudio prospectivo, la venografía con contraste detectó trombosis venosa profunda en 28% de 85 pacientes, con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica requiriendo ventilación mecánica. (2,21)

Solo se han publicado 3 estudios randomizados de profilaxis para trombosis venosa profunda en la unidad de cuidados intensivos. En el primer estudio, los pacientes recibieron bajas dosis de heparina no fraccionada vs. placebo, los índices de trombosis venosa profunda fueron de 29% en el grupo control y 13% con bajas dosis de heparina no fraccionada respectivamente ($p < 0.5$), en el siguiente estudio, se utilizó el doppler como método de evaluación, dicho estudio comparó bajas dosis de heparina no fraccionada contra placebo, la trombosis venosa profunda, fue detectada en 31% de los pacientes tratados con placebo y en 11% de los pacientes con bajas dosis de heparina de bajo peso molecular. (2)

Tabla 7. Prevención de trombosis venosa profunda en pacientes con condiciones médicas

Régimen	Nº Estudios	Nº Pacientes	DVT %	95% IC	Reducción del riesgo relativo, %
IM					
Control	4	214	24	18-30	-
LDUH	4	165	7	3-12	71
Altas dosis de Heparina	2	70	4	1-12	86
Enf. vascular cerebral					
Control	8	346	55	49-60	-
LDUH	5	364	24	20-29	56
LMWH	3	158	23	17-30	58
Danaparoides	4	203	10	6-15	82
Pacientes Médicos					
Control	4	528	16	13-19	-
LDUH (FUT)	3	327	6	4-9	61
LDUH (Veno)	1	303	22	18-27	-
LMWH (FUT)	2	339	4	2-6	76
LMWH (veno)	2	817	9.5	8-12	39

LDUH: Bajas dosis de heparina no fraccionada, LMWH: Heparina de bajo peso molecular; FUT: Prueba de captación de fibrinógeno, veno veografía

CONCLUSIONES

La sospecha clínica de tromboembolismo venoso debe de ser incrementada, tomando en cuenta los factores de riesgo con que cuenta el paciente, así como la patología subyacente del enfermo, en los pacientes que cursan con historia de enfermedad tromboembólica, cirugía previa, neoplasias, daño a médula espinal, falla cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular cerebral, infarto al miocardio, y obesidad entre otras, hay que pensar en la posibilidad de presentación de evento tromboembólico. En ausencia de estos factores hay que considerar la posibilidad de estados de hipercoagulabilidad como deficiencias de proteínas de la coagulación. La sospecha clínica y la identificación de factores de riesgo, nos permitirá brindar un tratamiento profiláctico adecuado.

El problema de la enfermedad tromboembólica, no debe seguir siendo subestimado, el tratamiento profiláctico en especial en pacientes hospitalizados es primordial para lograr la reducción de la morbilidad y mortalidad. Aunque los beneficios de la prevención han sido principalmente descritos en pacientes quirúrgicos, existe un gran número de evidencia de que la prevención es útil en pacientes con condiciones médicas agudas. Se ha probado que la profilaxis es especialmente útil en prevenir el tromboembolismo en pacientes con infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral, falla cardíaca, neumonías o enfermedad crítica.

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento, muestran la seguridad y beneficio para estos pacientes, quienes comúnmente cuentan con varios factores de riesgo para la enfermedad. Por lo anterior, se han descrito guías de tratamiento con base en los resultados de los múltiples estudios realizados y comentados en esta revisión.

Basándonos en los estudios descritos, podemos encontrar que pacientes con neumonía y enfermedad vascular cerebral, son pacientes que cuentan con un mayor riesgo de presentación de enfermedad tromboembólica, y que existe una incidencia de aproximadamente 15% de presentación de tromboembolismo en los pacientes con condiciones médicas que pueden ser prevenibles.

Podemos considerar por lo tanto 2 abordajes en la implementación de la tromboprofilaxis, primero, identificar pacientes con riesgo y posteriormente tomar medidas preventivas necesarias. La implementación de estrategias de profilaxis basadas en la evidencia, es de gran utilidad ya que provee beneficio para el paciente y seguridad para el médico. No hay que olvidar que aunque podemos formar grupos clínicos para la administración de la profilaxis, hay que individualizar las características de cada paciente al momento de decidir la terapéutica profiláctica.

Se recomienda que cada hospital desarrolle una estrategia formal para la prevención de complicaciones de enfermedad tromboembólica, individualizando a los pacientes y sus características. No se recomienda el uso de aspirina profiláctica ya que existen otras medidas con mayor eficacia que corresponden al grupo 1A.

La prevención de la trombosis venosa y arterial es importante para disminuir la morbilidad en el grupo de pacientes que cursan con condiciones médicas agudas, se han estudiado regímenes altamente efectivos y seguros y se ha podido identificar en algunos estudios, la dosificación antitrombótica óptima y su monitorización, así como algunos efectos colaterales por el uso del medicamento.

Sobre varios estudios realizados en estos pacientes con condiciones médicas agudas, que incluyen, pacientes con enfermedad pulmonar, alteraciones reumatológicas, falla cardíaca, cáncer, y otras, se han realizado estudios comparativos con grupos control y grupos en tratamiento con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular en los cuales se realizó búsqueda de trombosis mediante prueba de captación de fibrinógeno y venografía. Se han reportado 12 estudios en grupos desde 100 hasta 1,436 pacientes, en estos encontramos la mayor incidencia de enfermedad tromboembólica en los pacientes que no reciben tratamiento o reciben placebo siendo hasta del 26% con P significativa, en estos estudios, la menor incidencia la encontramos en los pacientes que reciben heparina de bajo peso molecular siendo su incidencia desde 0.2% hasta 15.0%, sin embargo manteniendo la mayoría de los estudios una incidencia entre 0.2 y 4% encontrando la menor incidencia en aquellos pacientes que reciben tratamiento con enoxaparina 40 mg SC al día y fraxiparina 36 mg por día, confirmados por ultrasonografía y una incidencia mayor con enoxaparina

20 mg al día confirmado por venografía, otro de los estudios confirmados por venografía y con embolismo pulmonar clínicamente fue en el que se usó enoxaparina 40 mg al día con una incidencia de 8.4%

Por lo anterior, se recomienda en los pacientes con diferentes condiciones médicas agudas (ya mencionadas) con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica el uso de heparina de bajo peso molecular, encontrando una mejor respuesta con el uso de enoxaparina 40 mg / d y fraxiparina 36 mg / d, el tiempo del tratamiento profiláctico puede prolongarse hasta 21 días. Con dicho tratamiento encontramos menor incidencia de enfermedad tromboembólica, tanto por ultrasonografía como por venografía. La recomendación de este tratamiento es grado 1 A.

En la enfermedad vascular cerebral isquémica, los estudios realizados, han comparado bajas dosis de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y danaparoides, encontrando una alta incidencia de trombosis venosa profunda en aquellos pacientes que no reciben tratamiento, la cual se llega a presentar hasta en 75% de los casos, sin embargo con una mortalidad del 2% a 32.9% de los pacientes, con el uso de bajas dosis de heparina no fraccionada, la incidencia varía de 12.5% hasta 35.7%, manteniendo niveles de mortalidad 0 a 33%, reportándose la menor incidencia en aquellos pacientes que reciben manejo con danaparoides en estos pacientes es el que ha reportado mayor beneficio, con disminución significativa de la incidencia de tromboembolismo así como de mortalidad, reportando una incidencia del 4 al 14.6% y una mortalidad ligeramente menor que va de 1.8 a 19.8%, el incremento en la mortalidad en los pacientes que reciben heparina no fraccionada, se asocia al mayor riesgo de sangrado de acuerdo a los reportes de algunos estudios.

Por lo anterior, el manejo que consideramos puede ser de mayor beneficio es el uso de danaparoides con el que se observa menor incidencia de la enfermedad, así como menor mortalidad (4% y 1.8% respectivamente) el uso de heparina de bajo peso molecular principalmente dalteparina a dosis de 40 mg SC cada 24 horas, como tercera opción el uso de heparina no fraccionada en bajas dosis (5,000 USC cada 12 horas). El tratamiento con los 3 medicamentos se considera grado 1 A. En estos pacientes también es recomendable la profilaxis mecánica, especialmente cuando existe contraindicación para el uso de heparina.

En los pacientes con infarto al miocardio, se ha demostrado también la disminución de la incidencia en cuanto a la formación de trombos comparando dalteparina con placebo, encontrando una incidencia menor para el grupo que recibe dalteparina, aunque con mayor riesgo de hemorragia, este estudio es el más significativo en cuanto los pacientes con infarto al miocardio, se ha considerado que el uso de heparina está indicado en estos pacientes principalmente, así como el uso de heparina no fraccionada en bajas dosis. También se ha reportado reducción de la incidencia en forma significativa, cuando esta se asocia con aspirina. Consideramos por lo tanto la indicación de heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada en dosis plenas, así como asociación con aspirina se puede considerar indicación grado I A.

BIBLIOGRAFÍA

1 - Maged. A Tanius MD, Amy R. Simon MD, Paul M. Hassoun MD. Prolonged Critical Illnes Management of Long Term Acute Care. Management of Venous Tromboembolic Disease in The Chronically Ill Patient Clin Chest Med. 2001; 22 (1).

2.- William H Geerts MD, Jonh A. Heit MD, G Patrick Clagett MD. Prevention of Venous Thromboembolism. Chest. 2001, 119 (1)

3 - Victor Kim MD, John Spandorfer MD. Epidemiology of Venous Thromboembolic Disease. Emerg Med Clin. 2001; 19 (4).

4 - Frank A. Lederle MD. Heparin Prophylaxis for Medical Patients? Ann Intern Med 1998; 128 (9) 768-770

5 - Eric Jrydberg MD, John M Westfall MD, Richard A Nicholas MD Low molecular Weight Heparin in Preventing and Treating DVT Am Fam Physicians. 1999; 59 (6)

6 - E. Fierro MD Tromboembolia Pulmonar (hallazgos clinicopatológicos en estudios postmortem). Hospital General de México. TESIS

7 - Sandralee A. Blosser MD, Helen E Zimmerman RN, John L. Stauffer MD Do Autopsies of Critically Ill Patients Reveal Important Findings that were Clinically Undetected? Crit Care Med.1998; 26 (8).

8.- B. Lindbland NH, Sternby D Bergqvist. Incidence of Venous Tromboembolism Verified by Necropsy over 30 Years BMJ 1991; 302: 709-711.

- 9.- Jeffrey I Weitz MD Low-Molecular-Weight Heparins N.Engl J Med 1997; 337 (4) 688-699
- 10 - Jawed Fareed PHD, Sylvia Haas MD, Arthur Sasahara MD Preface Semin Thromb Haemost 1999; 25 (suppl 3) 3-4
- 11 - Robert J. Linhardt PHD, Nur Sibel Gunay MS. Production and Chemical Processing of Low Molecular Weight Heparins Semin Thromb and Haemost 1999, 25 (suppl 3) 5-15.
- 12.- Benito Casu PHD, Giangiacomo Torri PHD Structural Characterization of Low Molecular Weight Heparins Semin Thromb Haemost 1999, 25 (suppl 3) 17-25
- 13 - Walter Jeske PHD, and Jawed Fareed PHD. In Vitro Studies on the Biochemistry and Pharmacology of Low Molecular Weight Heparins Semin Thromb Haemost. 1999, 25 (suppl 3) 27-34.
- 14.- Brigitte Kaiser MD, Carl M Kirchmaier MD, Hans K. Breddin MD Preclinical Biochemistry and Pharmacology of Low molecular Weight Heparins in vivo Studies of Venous and Arterial Thrombosis Semin Thromb Haemost. 1999, 25 (suppl 3) 35-41
- 15 - Russell D Hull MD, Graham F Pineo MD. Long Term Outpatient Prophylaxis for Venous Thromboembolism Semin Thromb Haemost 1999, 25 (suppl 3). 91-94
- 16 - Rodger L Bick MD. Low Molecular Weight Heparins in the Outpatient Management of Venous Thromboembolism Semin Thromb Haemost 1999; 25 (suppl 3). 97-99
- 17.- Jeroen F Van Der Heyden, Marijn H Prins, Harry R. Büller. Low-Molecular Weight Heparins: Are they Interchangeable?. Haemostasis. 2000, 30 (suppl 2). 148-157

18 - Anthony Rodgers MD Prevention of Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis with Low Dose Aspirin. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Lancet 2000, 355 (15) 1295-1302.

19.- Francois Fraisse, Laurent Holzapfel, Jean-Michel Coulaud. Nadroparin in the Prevention of Deep Vein Thrombosis in Acute Descompensated COPD Am J Respir Crit Care Med. 2000, 161 1109-1114.

20 - Samuel Z Goldhaber MD, Kelly Dunn BA, Regina C. MacDougall RN. New Onset of Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients at Brigham and Women's Hospital is Caused More Often by Prophylaxis Failure than by Withholding Treatment Chest 2000; 118 (6): 1680-1684

21.- Donald M Arnold MD, Susan R. Kahn MD, Ian Shrier MD. Missed Opportunities for Prevention of Venous Thromboembolism Chest 2001, 120 (6) 1964-1972

22 - Bruce L Davidson MD Controversies in Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis Am Fam Physician 1999, 60 (7)

23 -Bruce L. Davidson MD Risk Assessment and prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely and/or Critically Ill Patients Haemostasis 2000; 30 (suppl 2) 77-81

24.- Alexander G G Turpie MD Thrombosis Prophylaxis in the Acutely Ill Medical Patient Insights from the Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin (Medenox) Trial Am J Card. 2000, 86 (12B) 48M-52M

25 - Ajay K Kakkar MB, Robin C N Williamson MD. Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. Semin Thromb Haemost. 1999, 25 (suppl 3) 239-243

26 - Anna Falanga MD, Frederick R. Rickles MD Pathophysiology of the Thrombophilic State in the Cancer Patient Semin Thromb Haemost. 1999, 25 (suppl 3) 173-181

- 25 - Ajay K. Kakkar MB, Robin C.N. Williamson MD. Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Semin Thromb Haemost.* 1999; 25 (suppl 3) 239-243.
- 26.- Anna Falanga MD, Frederick R. Rickles MD Pathophysiology of the Thrombophilic State in the Cancer Patient *Semin Thromb Haemost.* 1999; 25 (suppl 3) 173-181
- 27.- Liam F. Casserly MD, Suman M. Reddy MD, Laura M. Dember MD. Venous Thromboembolism in End-Stage Renal Disease. *Am J Kid Dis* 2000; 36 (2) 405-411
- 28.- Maria T DeSancho MD, Jacob H Rand MD. Bleeding and Thrombotic Complications in Critically Ill Patients with Cancer. *Crit Care Clin.* 2001. 17 (3)
- 29 - Paul D Stein, MD, Kalpesh C. Patel, Neeraj K Kalra MD Estimated Incidence of Acute Pulmonary Embolism in a Community/Teaching General Hospital *Am Fam Physicians* 1999, 59 (6).
- 30 - Stephen M Pastores MD Acute Respiratory Failure in Critically Ill Patients with Cancer. *Crit Care Clin* 2001; 17 (3).
- 31.- Jeremy Brown MB. Assessment of Pretest Risk for Venous Thromboembolic Disease *Em Med Clin* 2001; 19 (4)
- 32 - John A Heit, MD Thromboembolic Disease and Anticoagulation in the Elderly *Clin Geriatric Med.* 2001; 17 (1)
- 33 - E Berge MD, M Abdelnoor PhD, P H Nakstad MD Low Molecular Weight Heparin and Aspirin in Patients with Acute Ischaemic Stroke and Atrial Fibrillation: a Double-Blind Randomised Study *Lancet* 2000; 355 1205-1210

- 36.- Jawed Fareed PHD, Kaiding Fu MD, Li Hui Yang MD. Pharmacokinetics of Low Molecular Weight Heparins in Animal Models. *Semin Thromb Hemost.* 1999; 25 (suppl 3): 51-55.
- 37.- Umberto Cornelli, MD; PHD, Jawed Fereed PHD. Human Pharmacokinetics of Low Molecular Weight Heparins *Semin Thromb Haemost.* 1999, 25 (suppl 3): 57-61.
- 38.- Silvia Hass MD. Low Molecular Weight Heparins in the Prevention of Venous Thromboembolism in Nonsurgical Patients. *Semin Thromb Haemost.* 1999; 25 (suppl 3): 101-105.
- 39.- Jack Hirsch, Theodore E Warketing Heparin and Low Molecular Weight Heparin: Mechanism of Action , Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest* 2001;119 (1). 64 – 94.
- 40.- Alexander S. Gallus Preventing Venous Thromboembolism in General Medical Inpatients and after an Ischaemic Stroke *Haemostasis.* 2000; 30 (suppl 2).
- 41.- Otten H. Prins H. Smorenburg S. M, Hutten B A. Risk Assesment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Non Surgical Pastients Cancer as a Risk Factor. *Haemostasis.* 2000, 30 (suppl 2).
- 42 - Carlo Patrono, Barry Collier, James E Dalen Platelet Active Drugs: The Relationship Among Dose, Efectiveness and Side Effects *Chest* 2001; 119 (1) 39- 63