



Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

**“UTILIZACIÓN DE PROFILAXIS
TROMBOEMBÓLICA CON HEPARINAS DE
BAJO PESO MOLECULAR EN UN HOSPITAL
GENERAL”**

Tesis Doctoral realizada por M^a Teresa Garrido Martínez

Este trabajo se ha realizado dentro del proyecto de investigación **“Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes médicos y quirúrgicos: valoración del riesgo y utilización de heparinas de bajo peso molecular”**, que ha sido financiado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía y el Instituto de Salud Carlos III, mediante una ayuda concedida en la **“Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Biomedicina, Programa del Uso Racional del Medicamento, en la Comunidad Autónoma de Andalucía”**, anunciada por la Fundación Progreso y Salud en febrero de 2004.

A M^a Teresa y a Juan Carlos

A Mario

AGRADECIMIENTOS

- **A Mariano Aguayo Canela**, director de esta tesis, por su estimulante, intensa e incansable labor docente a lo largo de varios años en el hospital Juan Ramón Jiménez. A través de sus enseñanzas comencé a dar mis primeros pasos en el mundo de la investigación. Su apoyo, estrecho e incondicional desde que este proyecto se empezó a gestar hasta el último día, ha hecho posible que el presente trabajo vea la luz.
- **A Joaquín Herrera Carranza**, director de esta tesis, quien desde mi etapa de estudiante en la facultad me animó a iniciar la formación como especialista en el hospital, sin renunciar al contacto directo con la facultad y la investigación. Su ofrecimiento y disponibilidad desde allí a lo largo de los últimos años han hecho que la elaboración de esta tesis haya resultado un trabajo gratificante y enriquecedor.
- **A los miembros del equipo investigador del proyecto “Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes médicos y quirúrgicos: valoración del riesgo y utilización de heparinas de bajo peso molecular”, especialmente a Isabel Chaparro, Marina Ynfante, Alberto de la Rosa y Luis Carlos Fernández**, sin cuyo extraordinario esfuerzo a lo largo de varios meses de recogida de datos, este trabajo no hubiera salido adelante.
- **A Lourdes de la Colina y a M^a Victoria Alonso**, miembros de la Unidad de Investigación del hospital Juan Ramón Jiménez, por animarme intensamente a la realización de esta tesis, confiando plenamente en la factibilidad del proyecto y la capacidad de quienes lo hemos acometido.
- **A los farmacéuticos del Servicio de Farmacia del hospital Juan Ramón Jiménez, Salvador, Ignacio, Casimiro y Pepe Vacas**, por su apoyo y ayuda continuos, permitiendo compaginar la investigación con la labor asistencial.
- **A todo el personal del hospital Juan Ramón Jiménez** que de alguna manera ha colaborado en la realización de esta tesis, especialmente a Miguel Pedregal por su inestimable ayuda en el análisis estadístico, y a Paco Alvarado en la búsqueda de información.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

AAS: ácido acetil salicílico

ACCP: American College of Chest Physicians

AINE: antiinflamatorio/s no esteroideos/s

AO: anticoagulante oral

AT III: antitrombina 3

AVCA: accidente vasculo-cerebral agudo

CICr: aclaramiento de creatinina

ECC: ensayo clínico controlado

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

FE: fracción de eyección

HBPM: heparinas de bajo peso molecular

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva

IMC: índice de masa corporal

INR: international normalized ratio

IRC: insuficiencia renal crónica

IV: intravenoso

L: litro

mcmol: micromol

min: minuto

mL: mililitro

mm³: milímetro cúbico

MMII: miembros inferiores

NND: número necesario de intervenciones para dañar

NYHA: New York Heart Association

OR: odds ratio

ORL: otorrinolaringología

PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno 1

PAI-2: inhibidor del activador tisular del plasminógeno 2

RR: riesgo relativo

SC: subcutanea

THS: terapia hormonal sustitutiva

TPTA: tiempo parcial de tromboplastina activada

TVP: trombosis venosa profunda

UCI: unidad de cuidados intensivos

UI: unidades internacionales

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	3
1.1 FISIOPATOLOGÍA	3
1.2 SÍNTOMAS	6
1.3 PRONÓSTICO	9
1.4 LIMITACIONES DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA TVP	9
1.5 INCIDENCIA DE LA ETEV EN DISTINTAS SITUACIONES CLÍNICAS	11
2. FACTORES DE RIESGO DE LA ETEV	13
2.1 ANÁLISIS DE LOS FACTORES	15
2.1.1 EDAD	15
2.1.2 RAZA	15
2.1.3 SEXO	16
2.1.4 OBESIDAD	16
2.1.5 HÁBITO TABÁQUICO	16
2.1.6 ANTECEDENTES DE ETEV	17
2.1.7 FÁRMACOS	17
2.1.8 CATÉTER VENOSO CENTRAL	19
2.1.9 MARCAPASOS	19
2.1.10 ACCIDENTE VASCULO-CEREBRAL	20
2.1.11 EPOC	21
2.1.12 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	21
2.1.13 INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA	22
2.1.14 SÍNDROME NEFRÓTICO/INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	22
2.1.15 NEOPLASIA	23
2.1.16 SEPSIS	24
2.1.17 INMOVILIDAD	25
2.1.18 EMBARAZO/PUERPERIO	25
2.1.19 VARICES	26
2.1.20 COLITIS ULCEROSA	27
2.1.21 TROMBOFILIA	27
2.1.22 CIRUGÍA	30
2.2 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	32
3. MÉTODOS PROFILÁCTICOS	35
3.1 FÍSICOS O MECÁNICOS	35
3.1.1 MEDIAS DE COMPRESIÓN GRADUAL	36
3.1.2 COMPRESIÓN NEUMÁTICA INTERMITENTE	36
3.2 FARMACOLÓGICOS	37
3.2.1 HEPARINA NO FRACCIONADA	37
3.2.2 HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR	38
3.2.3 FONDAPARINUX	42
3.2.4 HIRUDINAS	43
3.2.5 ANTICOAGULANTES ORALES	44
3.2.6 DEXTRANO	44
3.2.7 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS	45
4. RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS DE LA ETEV EN DISTINTOS GRUPOS DE PACIENTES	46
4.1 JUSTIFICACIÓN	46
4.2 CIRUGÍA GENERAL	49
4.3 CIRUGÍA GINECOLÓGICA	50
4.4 CIRUGÍA VASCULAR	52
4.5 CIRUGÍA UROLÓGICA	52

4.6 TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA.....	53
4.7 NEUROCIRUGÍA.....	56
4.8 PACIENTES MÉDICOS.....	57
4.9 PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.....	61
5. INICIO DE LA PROFILAXIS EN PACIENTES QUIRÚRGICOS.....	63
OBJETIVOS	67
METODOLOGÍA	73
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	75
2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.....	76
2.1 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	76
2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	77
2.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	77
3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	78
3.3 VARIABLE PRINCIPAL.....	78
3.4 VARIABLES SECUNDARIAS.....	78
3.4.1 VARIABLES DE DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON HBPM.....	78
3.4.2 VARIABLES DE ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON HBPM.....	80
4. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS.....	82
RESULTADOS	85
1. PREVALENCIA Y DESCRIPCIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO.....	87
2. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO.....	90
3. ANÁLISIS POR GRUPO DE PACIENTES.....	95
3.1 PACIENTES MÉDICOS.....	95
3.2 PACIENTES QUIRÚRGICOS.....	99
3.2.1 CIRUGÍA GENERAL.....	99
3.2.2 TRAUMATOLOGÍA.....	101
3.2.3 OTRAS CIRUGÍAS.....	103
3.2.4 ANESTESIA EPIDURAL CONTINUA.....	105
3.3 PACIENTES DE UCI.....	106
DISCUSIÓN	109
1. PREVALENCIA DE PRESCRIPCIÓN.....	111
2. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO.....	115
3. DESCRIPCIÓN DE OTROS ASPECTOS DEL TRATAMIENTO.....	120
4. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DE PACIENTES.....	123
4.1 PACIENTES MÉDICOS.....	123
4.2 PACIENTES QUIRÚRGICOS.....	123
4.2.1 CIRUGÍA GENERAL.....	123
4.2.2 TRAUMATOLOGÍA.....	124
4.2.3 OTRAS CIRUGÍAS.....	126
4.3 PACIENTES DE UCI.....	127
5. POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN.....	127
CONCLUSIONES	131
BIBLIOGRAFÍA	135
ANEXOS	
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) son dos manifestaciones de una misma enfermedad, denominada tromboembolismo venoso o enfermedad tromboembólica venosa (ETE). Son trastornos comunes que ocasionalmente llevan a la muerte, pero más frecuentemente provocan incapacidad transitoria o permanente y disminución de la calidad de vida.

La trombosis venosa es la ocupación de la luz de las venas por un trombo de fibrina y hematíes, acompañada de una reacción inflamatoria variable. Las más relevantes desde el punto de vista clínico son las trombosis del sistema venoso profundo, ya que pueden desprenderse fragmentos del trombo y provocar complicaciones pulmonares. Los émbolos que parten de las venas profundas distales de los miembros inferiores son pequeños, suelen lisarse de forma espontánea y tienen escasa repercusión hemodinámica. Los que proceden del territorio profundo proximal son los realmente peligrosos, ya que pueden dar lugar a una embolia pulmonar o de forma tardía provocar un síndrome posttrombótico¹.

1.1 FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los trombos venosos empiezan en las cúspides valvulares de las venas profundas de la pantorrilla. Se libera tromboplastina de los tejidos, se forma trombina y fibrina que atrapa los hematíes y se forma un trombo rojo o de fibrina, que es la lesión venosa morfológica predominante².

Una vez producida la TVP, la evolución depende de las características de adhesión del trombo y de su magnitud. El trombo puede permanecer estable, produciendo una oclusión total y llevando a la lesión permanente del vaso con un síndrome posttrombótico residual; puede fibrinolizar de forma espontánea, reepitelizarse e incorporarse a la pared vascular con remisión de la signo-sintomatología al resolverse totalmente, o puede perder adherencia y ser liberado a la circulación llegando hasta el corazón derecho. Dependiendo de su consistencia y magnitud, el trombo puede ser fragmentado con la contracción aurículo ventricular y vehiculado a las arterias pulmonares, donde en relación a su tamaño se alojará en las ramas principales, lobares, segmentarias o subsegmentarias de la arteria pulmonar. En ocasiones trombos de gran tamaño no sufren fragmentación y ocluyen ramas principales de la arteria pulmonar ocasionando una sobrecarga aguda a la eyección ventricular derecha, aunque múltiples émbolos de menor tamaño pueden afectar igualmente en forma masiva la circulación pulmonar por la extensión de la superficie comprometida. Una vez liberados en la circulación venosa, los trombos se distribuyen hacia ambos pulmones en un 65% de los casos, migrando fundamentalmente hacia el pulmón derecho. Se afectan cuatro veces más los lóbulos inferiores que los superiores. La mayor parte de los trombos se enclavan en las arterias pulmonares grandes o intermedias (elástica o muscular) y menos del 35% alcanzan las arterias de pequeño calibre³.

Los trombos causantes del TEP pueden provenir de diferentes orígenes⁴:

- Miembros inferiores porción proximal y pelvis: 62-80%.
- Miembros inferiores porción distal: 15-25%.
- Otros (miembros superiores, corazón, vena cava inferior): 5-7%.

Los cambios fisiopatológicos que se producen tras el TEP comprenden alteraciones en la hemodinámica pulmonar, el intercambio gaseoso y la

mecánica. El cambio en la función cardiopulmonar es proporcional a la magnitud de la obstrucción, que depende del tamaño y del número de émbolos que obstruyen las arterias pulmonares y del estado cardiopulmonar del paciente antes del accidente embólico. Los cambios fisiológicos resultantes comprenden hipertensión pulmonar con insuficiencia ventricular derecha y shock, disnea con taquipnea e hiperventilación, hipoxemia arterial e infarto pulmonar³.

Frecuentemente los pacientes que sobreviven a los efectos inmediatos del TEP se recuperan completamente a menos que se repita el proceso tromboembólico o se produzca alguna complicación secundaria. En el lecho pulmonar normal pueden ser resueltos gran cantidad de trombos sin alteraciones residuales funcionales. Las células inflamatorias se acumulan en el sitio de localización del émbolo dentro de las primeras 48 horas. En la primera semana los fibroblastos y macrófagos invaden el trombo retraído y cubren su superficie. Después de 2 a 3 semanas se observa la presencia de capilares dentro del trombo y la fijación por puentes celulares a la íntima vascular. La resolución reduce el trombo a una placa subintimal, completándose la trombolisis alrededor de las 6 semanas posteriores al episodio, sólo evidenciado por la observación del tejido conectivo endotelizado sobre el sitio original de la oclusión vascular⁴.

Clásicamente se han considerado los tres componentes de la triada de Virchow como factores predisponentes para la aparición de TVP⁵:

- Traumas locales en la pared vascular, con exposición del subendotelio, en las siguientes situaciones: traumatismos directos, cirugía, colocación de catéteres IV, etc.
- Alteración de los factores de la coagulación y la fibrinólisis: son trastornos de hipercoagulabilidad primarios (déficit de antitrombina III, de proteína C, de proteína S, anticoagulante lúpico, anticuerpos

anticardiolipina, entre otros) y secundarios. Los trastornos secundarios son todos aquellos que favorecen la coagulación y en muchos casos aún no se conoce ciertamente su mecanismo de acción. Se analizan con detalle en el apartado de factores de riesgo.

- Estasis sanguíneo de los MMII (postrados crónicos, politraumatizados o cirugía recientes).

1.2 **SÍNTOMAS**

Los síntomas de la tromboflebitis aguda se inician al cabo de horas a 1 ó 2 días. La enfermedad suele ser autolimitada y dura de 1 a 2 semanas, tras las cuales el proceso agudo termina y los síntomas dolorosos desaparecen.

En la tromboflebitis superficial puede palparse una vena superficial trombosada como un cordón lineal, indurado; puede acompañarse de una inflamación variable, manifestada por dolor, sensibilidad, eritema y calor. La palpación de un cordón superficial en la pierna refleja la oclusión de una vena superficial; raramente se debe a la trombosis de una vena profunda.

La trombosis venosa profunda puede ser asintomática o puede manifestarse en la zona afectada como una combinación de sensibilidad, dolor, edema, calor, decoloración de la piel y venas superficiales prominentes. La TVP que afecta a los segmentos poplíteo, femoral e ilíaco puede ser sensible, con un cordón duro, palpable sobre la vena afectada en el triángulo femoral en la ingle, muslo medial o espacio poplíteo. En la trombosis venosa ileofemoral, generalmente aparecen venas colaterales superficiales dilatadas en las zonas de la pierna, muslo

y cadera y en el abdomen inferior. El paciente se queja de dolorimiento o dolor al permanecer de pie y al caminar, que generalmente se alivian con el reposo con la pierna elevada. Puede producirse una sensibilidad profunda de la pantorrilla a la exploración, pero el dolor de la TVP muchas veces es difícil de distinguir del dolor muscular. El dolor a la dorsiflexión del pie (signo de Homans) es poco específico. Ocasionalmente la pérdida de los pulsos arteriales periféricos acompaña a la TVP masiva, pero la trombosis venosa puede también ser secundaria a una oclusión arterial aguda.

La insuficiencia venosa crónica de la pierna después de una TVP se manifiesta en forma de edema y dilatación de las venas superficiales. El paciente puede quejarse de plenitud, dolor o fatiga en la pierna o puede no tener molestias. Los síntomas se manifiestan de pie o durante la marcha y se alivian con el reposo y la elevación. No existe dolorimiento en las venas profundas que indique una tromboflebitis aguda, pero puede obtenerse una historia de TVP. Si el edema no se controla con un soporte elástico, se presenta el síndrome de la estasis. Con el tiempo, aparece pigmentación de la piel en la cara interna del tobillo y la parte inferior de la pierna. Otras complicaciones son la dermatitis y la ulceración de estas zonas. En los pacientes con insuficiencia venosa crónica pueden aparecer venas varicosas, que funcionan como vasos colaterales, por lo no deben extirparse, a menos que sean graves².

Las manifestaciones clínicas del TEP son inespecíficas y su frecuencia e intensidad varían en función del grado de oclusión vascular, de la función cardiopulmonar preembólica y del desarrollo de un infarto pulmonar. Los trombos pequeños pueden resultar asintomáticos. Suele desarrollarse de forma abrupta en minutos, mientras que el infarto pulmonar lo hace en horas. Los síntomas suelen persistir varios días, en función de la velocidad de lisis del coágulo y otros factores, aunque su intensidad

suele disminuir a diario. En los pacientes con émbolos pequeños recidivantes crónicos, los síntomas y signos de cor pulmonale crónico se desarrollan de forma insidiosa en semanas, meses o años. La embolia sin infarto produce sensación de falta de aire. La taquipnea es una característica constante y a menudo destacada, pudiendo referir una ansiedad e intranquilidad prominentes.

La hipertensión pulmonar, cuando es grave, puede determinar molestias sordas subesternales, por distensión de la arteria pulmonar o posiblemente por isquemia miocárdica. El componente pulmonar del segundo ruido cardíaco puede aumentar o los componentes aórtico y pulmonar del segundo ruido cardíaco pueden prolongarse, aunque menos en la inspiración. Si la embolia pulmonar es masiva, se puede producir una disfunción aguda del ventrículo derecho con distensión de las venas cervicales y auscultación de un galope presistólico (S4) o protodiastólico (S3), asociado a veces con hipotensión arterial y evidencias de vasoconstricción periférica. Un número significativo de pacientes puede presentarse con discreta confusión, síncope, convulsiones o deficiencias neurológicas, que suelen reflejar fallos transitorios en el gasto cardíaco con isquemia cerebral secundaria. La cianosis sólo se suele producir cuando la embolia pulmonar es masiva. Un émbolo pequeño periférico puede determinar un infarto sin hipertensión pulmonar.

Los resultados de la exploración pulmonar suelen ser normales cuando no existe un infarto pulmonar. A veces se auscultan sibilancias, sobre todo si existe una enfermedad pulmonar o cardíaca de base.

Los signos que pueden indicar infarto pulmonar incluyen tos, hemoptisis, dolor torácico de tipo pleurítico, fiebre, evidencias de consolidación pulmonar y posiblemente el roce pleural³.

1.3 PRONÓSTICO

La TVP suele ser benigna, pero puede provocar embolias pulmonares letales o una insuficiencia venosa crónica con secuelas como las ya comentadas anteriormente, que disminuyen o impiden la actividad normal del paciente (edema, dificultad en la deambulación y desarrollo de ulceraciones dérmicas difíciles de combatir)⁶.

La mortalidad después del TEP varía en función de la extensión de la embolia y del estado cardiopulmonar previo del paciente. El riesgo de muerte con una función cardiopulmonar muy afectada es alto (probabilidad del 25%). Sin embargo, cuando la función cardiopulmonar previa es normal es improbable que fallezca salvo que la oclusión supere el 50% del lecho vascular pulmonar². Cuando el accidente embólico inicial es mortal, el deceso se suele producir en 1 ó 2 horas.

El riesgo de que se produzcan embolias recidivantes en un paciente no tratado es del 50% y hasta la mitad de dichas recidivas pueden ser mortales. El tratamiento anticoagulante reduce la tasa de recidivas hasta un 5% y sólo un 20% de las mismas serán mortales².

1.4 LIMITACIONES DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA TVP

La interpretación apropiada de la información publicada sobre la trombopprofilaxis implica el conocimiento de las limitaciones de los métodos diagnósticos de TVP empleados en los ensayos clínicos.

Actualmente se emplean las siguientes pruebas para el diagnóstico de la TVP⁷:

- Dímero-D: es un producto de la degradación de la fibrina y se halla en la circulación sanguínea tras la lisis de la misma. En la TVP el dímero-D determinado mediante la técnica de ELISA, tiene un valor predictivo positivo del 44% y un valor predictivo negativo del 98%. Por lo tanto, un resultado negativo del dímero-D en pacientes con bajo riesgo permite descartar la trombosis sin necesidad de recurrir a otras técnicas.
- Ecografía-Doppler: es la técnica diagnóstica de elección. Permite ver las venas del sistema profundo y la respuesta de las mismas a la compresión por una sonda. Además aporta información sobre el flujo sanguíneo y sobre otras estructuras de la pierna. En la eco-Doppler convencional, las señales de ultrasonidos son traducidas a imágenes presentadas en una escala de grises, mientras que en la eco-Doppler color la señal Doppler obtenida es traducida a imágenes en color, mejorando la eficacia de la técnica. La sensibilidad y especificidad de ambas pruebas son mayores cuando el paciente está sintomático y cuando la región de la pierna explorada está por encima de la rodilla.
- Flebografía: aunque es considerada el *gold standard* para el diagnóstico de la TVP, ha sido desplazada por la eco-Doppler debido a las reacciones adversas que puede producir (alergia al material de contraste, necrosis cutánea y, en un 3-15% de los casos, exacerbación del cuadro o una nueva trombosis venosa). En la actualidad, sólo se usa en casos en los que no se alcanza el diagnóstico por medio de pruebas no invasivas.

Aunque la flebografía sigue siendo una prueba de detección importante de la TVP, sobre todo cuando se analiza la eficacia de nuevas intervenciones antitrombóticas, tiene las siguientes limitaciones⁸: se diagnostican trombos pequeños o distales de importancia clínica dudosa, alrededor del 20-40% de las exploraciones son incompletas, las

molestias y riesgos para el paciente asociados al empleo de contrastes son importantes y no se puede repetir con facilidad. Por contra la eco-Doppler supera las limitaciones anteriores, de modo que la menor sensibilidad para detectar TVP de pequeña magnitud o no oclusiva puede incluso considerarse beneficiosa, ya que estos trombos parecen tener una importancia clínica dudosa. Como consecuencia de las mejoras recientes en la exactitud de la eco-Doppler, un número cada vez mayor de ensayos clínicos sobre trombopprofilaxis está utilizando los resultados ecográficos.

A pesar de la posibilidad de error en los cálculos de la incidencia de TVP asociada a las limitaciones diagnósticas, es probable que las reducciones de riesgo relativo al comparar dos regímenes profilácticos sean válidas si se reducen los sesgos sistemáticos con la aleatorización, el enmascaramiento y el seguimiento completo de los pacientes.

1.5 INCIDENCIA DE LA ETEV EN DISTINTAS SITUACIONES CLÍNICAS

La ETEV es una enfermedad bastante frecuente no sólo en la población general, con una incidencia anual de 70-113 casos/100.000 habitantes-año en EEUU⁹, sino también entre pacientes hospitalizados, estimándose que aproximadamente un 10% de las muertes observadas en hospitales están relacionadas con la existencia de TEP^{10 11}.

En ausencia de medidas profilácticas, patologías médicas que requieren ingreso hospitalario, sin factores de riesgo preexistentes, cursan con una incidencia del 3% de ETEV, y esta cifra puede elevarse hasta el 50% cuando se asocian factores de riesgo predisponentes¹². La incidencia de TEP puede alcanzar entre 1 y 10% y la mortalidad por esta causa hasta el 1%¹².

Las intervenciones quirúrgicas y traumatismos incrementan el riesgo de ETEV. Sin medidas profilácticas, en cirugía mayor la incidencia de TVP proximal alcanza el 6% y en cirugía ortopédica hasta el 15%. La mortalidad por TEP en estos procesos representa el 1% y el 3% respectivamente¹².

En la **Tabla 1** se detalla la incidencia de TVP en pacientes hospitalizados, medida con pruebas diagnósticas objetivas, sin el empleo de trombotoprofilaxis⁸.

Tabla 1. Riesgo absoluto de TVP en pacientes hospitalizados	
Grupo de pacientes	Incidencia TVP (%)
- Pacientes médicos	10-20
- Cirugía general	15-40
- Cirugía mayor ginecológica	15-40
- Cirugía mayor urológica	15-40
- Neurocirugía	15-40
- Ictus	20-50
- Cirugía de cadera y rodilla	40-60
- Traumatismo grave	40-80
- Lesión de la médula espinal	60-80
- Pacientes de UCI	10-80

2. FACTORES DE RIESGO DE LA ETEV

Se denominan factores de riesgo a aquellas variables que se presentan en determinados individuos y los predisponen a padecer potencialmente, una mayor incidencia de fenómenos trombóticos. Dichas variables favorecen la trombogénesis activando los mecanismos de formación de trombos a nivel de los endotelios, de los elementos formes de la sangre, en particular de las plaquetas, y/o favoreciendo la cinética plasmática que lleva a la formación de trombina (vías de activación extrínseca o intrínseca de la coagulación), y/o perturbando la actividad fibrinolítica normal de endotelios y plasma que tienen a su cargo la lisis de eventuales depósitos de fibrina que puedan formarse en la luz del árbol vascular¹³.

Son numerosos los factores de riesgo de la ETEV^{8 13-18}. Con fines didácticos se pueden clasificar en cuatro grupos:

- características personales o familiares: antecedentes de ETEV, edad, raza, sexo, obesidad, hábito tabáquico.
- factores circunstanciales: maniobras instrumentales o quirúrgicas y medicamentos.
- condiciones clínicas derivadas de la patología de base que puede padecer el paciente (**Tabla 2**).
- alteraciones heredadas o adquiridas, del metabolismo de la homocisteína, inmunológicas o de los factores hemostáticos o de las plaquetas (**Tabla 3**).

Tabla 2. Condiciones clínicas
<ul style="list-style-type: none"> - Accidente vasculo-cerebral - EPOC - Infarto agudo de miocardio - Insuficiencia cardiaca congestiva - Síndrome nefrótico/insuficiencia renal crónica - Neoplasia - Sepsis - Inmovilidad - Embarazo/puerperio - Varices - Colitis ulcerosa

Tabla 3. Alteraciones metabólicas, de los factores de la coagulación y la fibrinólisis
<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencias de factores hemostáticos <ul style="list-style-type: none"> • Proteína C • Proteína S • Resistencia a la proteína C activada • Factor V Leiden, factor V Cambridge • Antitrombina III • Cofactor II heparina • Disprotrombinemias • Disfibrinogenemias - Deficiencias del sistema fibrinolítico <ul style="list-style-type: none"> • Deficiencias del plasminógeno • Deficiencias del activador tisular del plasminógeno (t-PA) • Elevación del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) - Deficiencias plaquetarias <ul style="list-style-type: none"> • <i>Weinn-Penzing defect</i> • Síndrome de las plaquetas pegajosas - Síndromes antifosfolípidos <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anticardiolipina • Inhibidor lúpico - Errores metabólicos <ul style="list-style-type: none"> • Hiperhomocistinemia

Se analizan con detalle a continuación.

2.1 ANÁLISIS DE LOS FACTORES

2.1.1 EDAD

Varios estudios sostienen la asociación entre el incremento de la edad y el aumento de la incidencia de ETEV¹⁹⁻²¹. Anderson y cols. mostraron que la incidencia de ETEV aumentaba exponencialmente con la edad entre los 20 y 80 años²². Globalmente el riesgo relativo en mayores de 60 años es aproximadamente cuatro con respecto a los menores de 60 años²³. La incidencia de TVP por grupos de edad por 1.000 personas año es de 1.56 entre los 50-60 años, 4.6 entre los 60-70 años y de 6.25 entre 70-80 años. La ETEV es rara en niños²⁴.

2.1.2 RAZA

Hay datos que sugieren que los episodios de ETEV tienen una incidencia mayor entre ciertos grupos étnicos o raciales. Por ejemplo, los africanos que viven en EEUU parecen tener una incidencia más alta que los blancos y ambos mayor que la que tienen los orientales²⁵. White y cols., estudiando la incidencia étnica en 17.991 pacientes que habían padecido trombosis venosa idiopática (sin antecedentes de neoplasias ni hospitalización en los 6 meses previos) y 5.573 pacientes con tromboembolismo secundario, encontraron un riesgo relativo de trombosis venosa profunda idiopática mayor en afroamericanos, hispanos y oriundos de Asia e islas del Pacífico en comparación con la raza blanca, de 1.27, 0.60 y 0.22 respectivamente. Con respecto al tromboembolismo secundario, las diferencias fueron más marcadas. Por ello se puede concluir que las personas oriundas de Asia e islas del Pacífico tienen una incidencia muy baja de TVP idiopática y aún un riesgo menor de padecer tromboembolismo secundario²⁶.

2.1.3 SEXO

Dos estudios^{21 27} encuentran pequeñas diferencias en la incidencia de ETEV en relación con el género (riesgo relativo hombre/mujer 1.2-1.4), que no se han corroborado en otros trabajos^{19 20 22 28 29}. Parece ser que el posible incremento de tromboembolismo en hombres lo explican los casos de TVP secundarios a su mayor morbilidad y no el género en sí²¹.

2.1.4 OBESIDAD

La obesidad es señalada frecuentemente como un factor de riesgo de ETEV. En un estudio de cohortes que incluyó 111.280 mujeres se encontró una asociación entre la obesidad (índice de masa corporal mayor que 28) y el desarrollo de TVP, con un RR de 2.9 (1.5-6)³⁰. En otro estudio de una cohorte de varones, la obesidad medida como índice de masa corporal (IMC) no fue un factor predictor, pero sí la obesidad abdominal (perímetro abdominal mayor de 95 cm), con un aumento de riesgo de 2.6 (1.1-6)³¹. En un tercer estudio de cohortes que incluye a obesos de ambos géneros, hay un riesgo de 2.3 (1.6-3.2) para IMC mayor de 30²¹. La incidencia comunicada de TVP en obesos es de 0.4-2‰.

2.1.5 HÁBITO TABÁQUICO

Hay dos estudios poblacionales, uno de cohortes³⁰ y otro de casos y controles³², sobre la relación entre el hábito tabáquico y la ETEV. En el estudio de cohortes se encontró un riesgo mayor de TVP primaria en el grupo de fumadores de mayor o igual a 35 cigarrillos respecto al de no fumadores, con un RR=3.3 (1.7-6.5). En los estratos en los que el riesgo no fue significativo (1-14, 15-24 y 25-34 cigarrillos) existió una correlación directa entre la magnitud del riesgo y el número de cigarrillos consumidos. Cuando concurren otros factores predisponentes (obesidad, sedentarismo, varices, embarazo), también fue significativo el aumento de TVP en fumadores de más de 25 cigarrillos/día, con un

RR=1.8 (1.2-2.9). En el estudio de casos-controles no se encontraron diferencias de riesgo entre los grupos de fumadores (no se analizaron estratos), no fumadores y exfumadores. En ninguno de los dos estudios se encontraron diferencias de riesgo entre el estatus de no fumador y exfumador, aunque tampoco especificaban el período transcurrido desde que se dejó de fumar.

2.1.6 ANTECEDENTES DE ETEV

Hay varios estudios de casos y controles de muestras hospitalarias que han encontrado un aumento de riesgo tromboembólico en pacientes con antecedentes de ETEV, con una OR entre 2-4 ajustada por otros factores³³⁻³⁵. Un estudio comunitario encuentra que el antecedente de trombosis venosa superficial previa también se asocia a un mayor riesgo, con una OR de 4.3 (1.76-10)³². Además, en una cohorte poblacional de 1.720 personas con TVP seguidas durante 10 años, se apreció una recurrencia media acumulada al año del 5%, con un incremento del 1% cada año posterior³⁶.

Finalmente, en dos estudios sobre pacientes quirúrgicos, se ha demostrado que la existencia de antecedentes de ETEV da lugar a una frecuencia más elevada de TVP postoperatoria. En ambos estudios la frecuencia de TVP, detectada por el método del fibrinógeno marcado, era del 20% en pacientes sin historia previa de tromboembolismo venoso y de más del 60% en los que sí la tenían^{37 38}.

2.1.7 FÁRMACOS

2.1.7.1 ANTICONCEPTIVOS ORALES

El riesgo de ETEV en mujeres sanas que no estén embarazadas y no tomen anticonceptivos orales, es de 5 casos por 100.000 mujeres al año. Este valor es tres veces superior en mujeres que toman anticonceptivos orales de segunda generación, y seis veces superior en las que toman anticonceptivos de tercera generación (contienen como progestágeno

desogestrel o gestodeno)^{39 40}. El riesgo absoluto es bajo (10-25 casos por 100.000 mujeres al año), siendo menor que el asociado al embarazo (100 casos por 100.000 embarazos a término). Asimismo existe una relación temporal, siendo mayor durante el primer año de tratamiento⁴¹.

2.1.7.2 TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

Diversos estudios de cohortes⁴²⁻⁴⁵ han encontrado una asociación entre el uso de THS y ETEV con una magnitud de riesgo entre dos y tres veces mayor que en la mujer sin terapia, siendo los resultados consistentes en las diferentes poblaciones estudiadas y con los resultados de estudios de caso-control⁴⁶⁻⁴⁹. Cuando se analiza la influencia del tiempo de uso de THS, todos los estudios hallan un mayor riesgo en el primer año, con una tendencia descendente hasta desaparecer tras 3 años de uso. Un metanálisis que combina resultados de algunos de los estudios mencionados, encuentra que el aumento de riesgo pasa de una OR de 3.5 (2.3-5.6) en el primer año, a una OR de 1.9 (1.2- 3.5) a partir del segundo año⁵⁰. El riesgo en el primer año es del 4-9 por 1.000 personas-año. Tras el abandono del tratamiento con THS el riesgo desaparece a partir de los 6 meses (probablemente un mes). No hay datos suficientes para concluir si hay mayor riesgo con el uso de estrógenos solos frente a estrógenos combinados, ni de la forma de administración transdérmica frente a oral. Sí se observa una tendencia de mayor riesgo de TVP a mayor dosis de estrógenos (por encima de 1.25 mg/día)⁴⁶.

2.1.7.3 TAMOXIFENO/RALOXIFENO

Varios ensayos clínicos han analizado el riesgo de TVP asociado a la terapia con tamoxifeno. Fisher y cols. encontraron diferencias significativas de riesgo de TEP en mujeres mayores de 50 años que utilizaban tamoxifeno, frente a las que no lo hacían OR: 3 (1.2-9)⁵¹. En el estudio IBIS-I hay también un mayor riesgo de TVP secundaria en las mujeres que tomaban tamoxifeno (OR: 2.5)⁵². En ambos trabajos se

empleaba este fármaco como prevención de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo o antecedentes familiares. Otros estudios no encontraron diferencias significativas^{53 54}.

En un ensayo clínico que analizó raloxifeno en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, se encontró también un riesgo relativo mayor de TVP, con una OR: 3 (1.5-6), y un NND= 160⁵⁵.

2.1.8 CATÉTER VENOSO CENTRAL

La incidencia de TVP asociada a catéter venoso central se ha estimado en 0.33-0.92 por 1.000 catéter-día, cuando se realiza flebografía para evaluar síntomas sugestivos de TVP⁵⁶⁻⁵⁹. La incidencia es mayor cuando se realiza una búsqueda activa de TVP (sintomática o no), con cifras que varían del 60% al 12%^{60 61}. La mayoría de los sujetos incluidos en dichos estudios son pacientes oncológicos o con nutrición parenteral. En los escasos estudios en los que el análisis se realiza controlando otros factores de riesgo, el catéter venoso central se comporta como factor de riesgo independiente.

La incidencia es similar para los distintos tipos de catéter. Los factores asociados a un mayor riesgo son el aumento de diámetro del catéter, la inserción por vía subclavia izquierda, mala colocación del catéter (craneal a la unión entre vena cava superior y venas innominadas).

No se puede extraer ninguna conclusión sobre la relación entre el tiempo transcurrido desde la implantación y la aparición de TVP, siendo los resultados de estudios similares totalmente discordantes.

2.1.9 MARCAPASOS

En dos cortes transversales realizados en un único centro cada uno, donde se realiza flebografía a todos los pacientes de forma sistemática antes y después de la implantación del marcapasos, entre los 4 y 44 meses, durante el primer año se encuentra un aumento progresivo de la

incidencia de TVP en el territorio de implantación del 35-39 %. A partir del primer año no aparecen nuevas TVP. Es de resaltar que en ambos estudios solamente un 15% de los pacientes con TVP presentaron síntomas o signos en relación con la misma^{62 63}. Sin embargo, hay un estudio de mayor tamaño y similar calidad, realizado también en un solo centro que encuentra una prevalencia mucho menor. En el seguimiento de 6.000 portadores de marcapasos durante 10 años, aprecian una incidencia de TVP del 3.4 por 1.000, aunque sólo se realizaba flebografía a los pacientes sintomáticos⁶⁴. Dada la baja sensibilidad que tiene la sintomatología clínica, parece que la magnitud real del problema se refleja en los primeros artículos comentados, y que el riesgo parece estar en relación con la implantación más que con ser portador del marcapasos. En ningún estudio se hacen análisis controlados por otros factores. Por otra parte menos del 15% de las TVP relacionadas con marcapasos son sintomáticas, y es muy infrecuente su asociación a complicaciones graves, tipo TEP (ningún caso en el seguimiento de 6.000 portadores).

2.1.10 ACCIDENTE VASCULO-CEREBRAL

En un metanálisis de diez ensayos clínicos que comparó los efectos de las HBPM frente a placebo en un total de 2.855 pacientes con accidente vasculo-cerebral agudo (AVCA) no hemorrágico, la incidencia absoluta de ETEV durante las dos semanas posteriores al episodio fue en el brazo control de 5.6% para TVP y 1.9% para TEP⁶⁵.

La incidencia de ETEV también es superior en pacientes con plejía residual de miembros inferiores pasado el AVCA. Varios estudios observacionales, con cohortes seguidas más de 6 meses y déficit al menos moderado, en un miembro inferior, encuentran incidencias del 12% de ETEV cuando se realiza flebografía de forma sistemática y del 1% de ETEV sintomática^{66 67}. También apoya estos hallazgos un estudio caso-control con un OR ajustado por otros factores de riesgo de 3.04

(1.25-7.48), para aparición de TVP en pacientes con AVCA, si bien en este estudio no se distingue el episodio agudo de la paresia de miembros inferiores como secuela³².

2.1.11 EPOC

Tres estudios observacionales transversales han analizado la presencia de TVP en pacientes ingresados por descompensación de EPOC. En dichos estudios, la prevalencia confirmada por técnicas de imagen varió entre 89 y 440 casos/1.000. En ninguno de estos estudios se analizaron otras variables como la edad o la gravedad de la EPOC. No se han estudiado cohortes no hospitalizadas⁶⁸⁻⁷⁰.

2.1.12 INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

En la 6ª conferencia de consenso sobre el tratamiento antitrombótico y trombolítico del “*American College of Chest Physicians*” (ACCP) se revisaron 5 ensayos clínicos que analizaron el efecto de la heparina en la reducción de TVP en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM)⁷¹. Son todos estudios antiguos, realizados antes de 1.977. Analizando globalmente los resultados de estos ensayos clínicos se encuentra una incidencia de TVP (brazo control) del 24% (51/214) en los pacientes con IAM, durante los días del ingreso.

Asimismo, en un metanálisis que recopila estudios de los años ochenta sobre prevención post IAM de TEP y TVP, se compara AAS frente a HNF más AAS y HNF frente a no antiagregación. Los resultados muestran en los grupos que no utilizaban antiagregación una reducción absoluta el riesgo de TVP del 13% con HNF. Para la comparación del uso de HNF cuando se añade a la AAS y hay rápida movilización del paciente, la reducción absoluta el riesgo de TEP es de 0.1%⁷².

Combinando los resultados de los estudios anteriores, la profilaxis con heparina evitaría 125 TVP de los 240 episodios de ETEV que se presentan por cada 1.000 IAM, cuando no se está utilizando

antiagregación. Por el contrario, cuando ya existe antiagregación añadir anticoagulación al tratamiento evitaría 1 TEP en cada 1.000 pacientes tratados.

En cualquier caso, el manejo actual del IAM con el uso de fármacos trombolíticos, agentes antiplaquetarios y HBPM ha modificado radicalmente el valor de las evidencias, respecto a la profilaxis específica para ETEV.

2.1.13 INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

En varios estudios caso-control de muestras comunitarias y mediana calidad en los que se incluyeron pacientes ambulatorios, se encontró asociación entre insuficiencia cardíaca grado III-IV de la NYHA y TVP, OR entre 1.4 y 2.9, con OR de 1.9 (1.2-3.2) cuando se consideran globalmente todos los estudios^{27 32 73}.

La incidencia de TVP fue del 2.2%, desapareciendo el riesgo en uno de los estudios mencionados al controlar por otros factores. Sin embargo, el riesgo de TVP fue muy elevado en pacientes hospitalizados con disfunción sistólica grave (FE < 20%) (OR: 38, IC: 9.6-125), según un estudio de casos y controles donde se incluyeron 106 sujetos con ICC⁷⁴.

2.1.14 SÍNDROME NEFRÓTICO/INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Algunos estudios realizados en la década de los 70 sugerían una fuerte asociación entre el síndrome nefrótico y el desarrollo de ETEV con una prevalencia entre el 9 y el 19.2% en los pacientes hospitalizados por esta causa^{75 76}. Dos estudios de cohortes posteriores en pacientes ambulatorios han mostrado resultados discrepantes: en el primero de ellos, que sigue a 64 sujetos durante 2 años, se demuestra una incidencia de ETEV de 2.7%, mientras que en el segundo no se objetiva ningún caso de ETEV, al seguir a 36 pacientes con síndrome nefrótico durante un periodo de casi 4 años⁷⁷⁻⁷⁸. La variabilidad encontrada en los

diferentes estudios posiblemente se deba a diferencias en la edad, comorbilidad y tratamiento de base del síndrome nefrótico de los pacientes incluidos en las distintas series.

Globalmente consideradas, el conjunto de las débiles evidencias acumuladas hasta la fecha apoya una incidencia de TVP en el síndrome nefrótico próxima al 50‰.

En lo que a la insuficiencia renal crónica (IRC) se refiere, en un estudio se encontró una incidencia de TVP del 2.5% en una serie de 200 pacientes con IRC⁷⁹.

La ausencia de información adicional impide poder determinar en el momento actual si existe o no asociación entre insuficiencia renal crónica y TVP.

2.1.15 NEOPLASIA

La asociación entre ETEV y cáncer tiene bases fisiopatológicas sólidas desde el momento en que se han aislado sustancias procoagulantes en el tejido neoplásico, y en especial cuando se trata de tumores secretores o tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de mama, pulmón, páncreas, próstata, cerebro, estómago, intestino o recto. Además, es frecuente que estos pacientes tengan una reducción de su actividad fibrinolítica. La quimioterapia, la radioterapia y la terapia estrogénica se asocian a un incremento de la incidencia de trombosis. Asimismo la frecuencia de ETEV aumenta dos ó tres veces en pacientes sometidos a cirugía por enfermedades malignas en comparación con pacientes que son sometidos a intervenciones comparables y no padecen cáncer. Pero no es fácil determinar si el aumento del riesgo es debido directamente a la enfermedad neoplásica, ya que en estos pacientes concurren otros factores de riesgo¹³.

En una muestra hospitalaria el 4% de las TVP diagnosticadas fueron en pacientes con neoplasia⁸⁰.

En una serie prospectiva de necropsias se aprecia un aumento absoluto del riesgo de ETEV del 7.4 % en neoplasias respecto al conjunto de otras causas que causaron muerte⁸¹.

En un estudio de casos y controles de base poblacional, tras ajuste multivariante, se encuentra una OR de 4.05 (IC 95%, 1.93–8.52)³²; mientras el riesgo ajustado respecto a pacientes institucionalizados es de una OR 2.37 (IC 95%, 1.89 – 2.85)²⁷.

El estudio poblacional más amplio es uno retrospectivo sobre datos administrativos del Medicare en EEUU, donde se recogen en 3 años 7.238 casos de TVP en 1.211.944 pacientes neoplásicos con una tasa de 19.91 por 10.000 personas-año⁸².

Asimismo, hay evidencias que apoyan una recurrencia de TVP hasta dos y cuatro veces mayor en pacientes neoplásicos sin o con quimioterapia, comparado con la recurrencia en no neoplásicos que hubieran sufrido ETEV⁸³.

Los datos sobre el riesgo de ETEV de los distintos tipos de neoplasia no son de buena calidad, coincidiendo en diversas series las neoplasias de estomago, ginecológicas y páncreas como las de mayor riesgo^{81 82 84}.

Hay alguna evidencia que apoya un aumento del riesgo de TVP en neoplasias tratadas con quimioterapia⁸⁵. Asimismo en otro ensayo clínico que analiza el tratamiento de la caquexia asociada al cáncer con el progestágeno megestrol, se observa una incidencia de TVP del 5% en tres meses de seguimiento⁸⁶.

2.1.16 SEPSIS

En un ensayo clínico sobre prevención de ETEV con dosis bajas de heparina no fraccionada (5.000 UI sc/12h) frente a placebo, en pacientes ingresados por infecciones agudas graves, se aleatorizaron 11.693 pacientes, siendo el resultado primario de estudio el embolismo pulmonar fatal verificado por necropsia. La incidencia de TEP en el brazo control fue de 0.26 %, a las 6 semanas de seguimiento⁸⁷.

2.1.17 INMOVILIDAD

La inmovilidad puede incrementar el riesgo de ETEV. Circunstancias como la parálisis temporal o permanente de los MMII por yeso o tracción, o una estancia prolongada en cama, pueden llevar a la inmovilidad prolongada. La duración del reposo en cama condiciona el riesgo de ETEV. Gibbs y cols. analizaron el riesgo de TVP en pacientes recientemente hospitalizados con encamamiento, obteniendo los datos a partir de necropsias. Dicho estudio refiere un aumento de TVP relacionado con el tiempo de encamamiento sin profilaxis, especialmente en mayores de 50 años, independientemente de la enfermedad que motivó el ingreso. Con menos de 4 días de encamamiento la incidencia fue del 8%, 27% entre 5-7 días, 75% entre 8-14 días y 80% para más de dos semanas de encamamiento⁸⁸.

2.1.18 EMBARAZO/PUERPERIO

La etiopatogenia de la TVP en el embarazo, como en otras circunstancias, es múltiple. Se crea un estado de hipercoagulabilidad por aumento del fibrinógeno, del factor VII y especialmente, del factor VIII, que da lugar a una resistencia a la proteína C activada no dependiente del factor V Leiden, disminución de la proteína S y de la ATIII e inhibición de la fibrinólisis, más marcada en el tercer trimestre por incremento inhibidor del activador del plasminógeno de tipo placentario (PAI-2). Asimismo, surge un problema mecánico que favorece la estasis venosa, ya que el útero grávido comprime la vena iliaca común del lado izquierdo. A todo ello se puede añadir el daño vascular como consecuencia del desprendimiento de la placenta y de la incisión quirúrgica en caso de cesárea¹⁷.

Varios estudios retrospectivos han medido la incidencia de TVP en diferentes poblaciones de mujeres embarazadas, encontrando una tasa entre 0.26–0.7‰ (1 caso de TVP por cada 1.500-3.500 embarazos)⁸⁹⁻⁹².

En un estudio que compara la incidencia en embarazadas y no embarazadas se describe una mayor tasa de incidencia en el tercer trimestre (incidencia 1.23 por 1.000 mujeres-año, aumento absoluto del riesgo del 1 ‰)⁷³. Un estudio de casos y controles encuentra que el aumento de riesgo de TVP en embarazadas se cifraba en una OR de 11.4 (1.4-93)⁹³. En el mismo estudio se analizó la paridad previa, con una OR de 1.74 (1.06-2.87) en mujeres con más de tres embarazos previos. En mujeres embarazadas, los factores asociados a un mayor riesgo de TVP son: trombofilia (riesgo absoluto=4%)⁹⁴, amenaza de parto prematuro con reposo de al menos tres días (OR: 18), varices en miembros inferiores (OR: 11) y edad mayor de 35 años (OR: 4.6). En cuanto al puerperio (2 días a 6 semanas tras el parto) en el estudio de Salonen la incidencia de ETEV es de 3.2 por 1.000 mujeres-año con un aumento absoluto de riesgo de 2 ‰. El estudio poblacional de Heit y cols. confirma que la TVP en embarazo o puerperio previo no es un factor de riesgo de recurrencias⁹⁵. Dos estudios analizan la recurrencia durante el embarazo de un episodio previo de TVP: el primero de ellos, prospectivo⁸³, encuentra una tasa de recurrencia del 2.5%, ocurriendo todos los casos en mujeres en que el episodio previo de TVP fue idiopático o con estudio de trombofilia anormal; el otro, retrospectivo⁹⁶ encuentra una tasa de recurrencia del 11%.

2.1.19 VARICES

Hay pocos estudios que analicen los antecedentes de venas varicosas en piernas como un factor de riesgo de TVP. En algunos estudios comunitarios en que se menciona, al estar dirigidos a otros objetivos, las muestras están muy sesgadas y las evidencias que aportan de una incidencia elevada son de baja calidad. Por ello la importancia de las venas varicosas como factor de riesgo independiente de ETEV es objeto de controversia²⁵.

2.1.20 COLITIS ULCEROSA

Los fenómenos tromboembólicos son una manifestación extraintestinal bien conocida de la enfermedad inflamatoria intestinal, pero son poco frecuentes en la práctica clínica. Estudios histológicos y hematológicos sugieren que el síndrome de hipercoagulabilidad presente en esta enfermedad está involucrado en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. De todas maneras el mecanismo exacto de hipercoagulabilidad aún no es bien conocido. Durante la fase de actividad de la enfermedad hay un aumento de los niveles de factor VIII, fibrinógeno, plaquetas, factor V y un descenso en los niveles de antitrombina III. Hay una correlación clara entre estas alteraciones hematológicas y la actividad de la enfermedad⁹⁷.

2.1.21 TROMBOFILIA

La trombofilia es la tendencia hereditaria a la trombosis que tienen algunos pacientes que presentan ETEV, incluyendo un proceso adquirido como el síndrome antifosfolípido. Ordenadas por la frecuencia con la que se presentan en la población, estas patologías son las siguientes:

- Comunes (se hallan entre un 7-25 % de sujetos no seleccionados con TVP): factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, hiperhomocisteinemia (hereditaria o adquirida), aumento de los niveles de factor VIII, síndrome antifosfolípido.
- Raras (se hallan entre 2-2.5 % de sujetos no seleccionados con TVP): deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Muy raras (se hallan en menos del 1% de sujetos no seleccionados con TVP): disfibrinogenemia, homocistinuria homocigótica, aumento de factor IX, factor XI, o fibrinógeno, y otras.

De manera prospectiva se ha demostrado que en portadores heterocigotos del factor V Leiden, la incidencia de ETEV espontánea

varía del 10 al 52‰ persona-año, a partir de los 50 años, siendo las tasas más elevadas en los sujetos mayores de 70 años⁹⁸.

En el caso de la mutación en el gen de la protrombina (G20210A) un estudio caso-control anidado en una cohorte no logró encontrar diferencias significativas en la incidencia de ETEV entre portadores y no portadores de la mutación, RR 1.7 (IC 95%, 0.9-3.1)⁹⁹.

Diversos trabajos han obtenido resultados contradictorios en cuanto a la relación de la hiperhomocisteinemia (por encima de 17.25 $\mu\text{mol/L}$) como factor independiente de riesgo a la TVP; un metanálisis encontraba un riesgo aumentado asociado a la hiperhomocisteinemia, pero los autores ponen en duda el hallazgo, debido a defectos metodológicos de los estudios individuales incluidos en el estudio¹⁰⁰. En un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, que estudiaba el riesgo de TVP en hiperhomocisteinemia asociada con el factor V, se vio que la hiperhomocisteinemia de forma independiente no se asociaba con un mayor riesgo de TVP, pero asociada a la presencia de Factor V, sí¹⁰¹.

Existe riesgo aumentado de ETEV en pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina y anticoagulante lúpico), independientemente de que tengan o no un lupus eritematoso sistémico. El riesgo está claramente establecido en pacientes con niveles de anticuerpos muy elevados. Un metanálisis objetivó un riesgo de trombosis cinco veces superior en la cohorte con anticuerpos anticardiolipina IgG en niveles superiores al percentil 95 (por encima de 32 GPL) y encuentra un riesgo de TVP once veces superior asociado al anticoagulante lúpico¹⁰².

En los déficits de proteína C, S o antitrombina, al ser trombofilias mucho más infrecuentes, los estudios sobre el riesgo de trombosis, están realizados sobre familiares de enfermos con dicha trombofilia y antecedentes de trombosis. Un estudio encuentra que el riesgo de trombosis asociado al déficit de ATIII es once veces superior al basal, siendo cinco veces superior para el déficit de proteína C y S¹⁰³.

Respecto a las circunstancias que concurren en la presentación de ETEV en los pacientes con trombofilia, en diversos estudios se encuentra como desencadenante más frecuente a la cirugía (30%), otros desencadenantes fueron el puerperio (21%), embarazo (18%), inmovilización (11%), anticonceptivos orales (11%), y la férula de yeso en MMII (6%)^{103 104}. Un estudio que evaluaba el riesgo de ETEV en mujeres que tomaban anticonceptivos orales, con o sin factor V Leiden asociado, encontró una incidencia de trombosis venosa del 28.5/10.000 personas/año al asociarse al factor V, frente a una incidencia del 3/10.000 personas/año cuando el consumo de anticonceptivos orales no se asociaba a dicho factor¹⁰⁵.

Para el caso del embarazo y puerperio, un estudio que analiza la presencia de trombofilias en mujeres con antecedentes de trombosis durante el embarazo/puerperio, encuentra un riesgo elevado de ser portadora de trombofilia hereditaria¹⁰⁶.

Respecto al riesgo de ETEV, una última cuestión es si tiene mayor riesgo de recurrencia de ETEV un paciente que ha tenido una TVP y es portador de una trombofilia. El riesgo de recurrencia se ha informado como 2.5 veces superior en pacientes portadores del factor V Leiden¹⁰⁷, dos veces superior en presencia de anticuerpos antifosfolípidos^{108 109}, y hasta siete veces superior asociada a la elevación del factor VIII (incidencia anual de recurrencia a 2 años mayor de 10%)¹¹⁰, respecto a la ausencia de dichos factores. Para el déficit de Proteína C, S o ATIII, un estudio de evaluó el riesgo de recurrencia en el primer año tras la trombosis en el 10%, siendo a los 5 años del 23%¹¹¹.

Un estudio que valoró los datos clínicos que se asociaban con trombofilia en una cohorte prospectiva de pacientes con ETEV, obtuvo los siguientes riesgos relativos¹¹² historia familiar de TVP (Sí/No): 2; edad del primer episodio de TVP (<45/>45): 1.7; TVP espontánea/secundaria: 1.8; TVP recurrente (Sí/No): 1.6. Cuando existen dos de los anteriores factores, la OR de ser portador de una trombofilia es de 3.2; tres factores, OR: 5.6;

cuatro factores, OR: 10. Por tanto se consideraría a un paciente con alta sospecha de trombofilia en función de que combinase un mayor número de tales factores.

2.1.22 CIRUGÍA

En los pacientes quirúrgicos la tromboprofilaxis está mucho más desarrollada que en los pacientes médicos. En la **Tabla 1** se detallaba la incidencia de TVP en el periodo postoperatorio de pacientes hospitalizados que no recibieron profilaxis. Los datos procedían de publicaciones de los años ochenta, ya que en la actualidad no se realizan estudios sin profilaxis tromboembólica en la mayoría de los pacientes quirúrgicos. Aunque el empleo más frecuente de tromboprofilaxis debería suponer una reducción del riesgo, la realización de procedimientos quirúrgicos más amplios en pacientes ancianos y en mal estado, la utilización de quimioterapia preoperatoria y el acortamiento de la estancia hospitalaria, no deberían infravalorar el riesgo de estos pacientes en la actualidad.

En Cirugía General, los principales factores de riesgo tromboembólico son la edad avanzada, el tipo de anestesia (mayor incidencia con anestesia general), la duración de la intervención, los procedimientos toracoabdominales, las neoplasias, la ETEV previa, la obesidad y el uso de estrógenos¹⁷.

Los pacientes de Traumatología y Cirugía Ortopédica representan un grupo con un riesgo particularmente elevado de ETEV. En esta cirugía juegan un papel importante los tres componentes de la triada de Virchow. Por un lado la lesión del endotelio venoso, sobre todo a nivel de la vena femoral en la cirugía de cadera y de la vena poplítea en la de rodilla. La inmovilización, tanto durante la intervención como en el postoperatorio, constituye el segundo factor. Finalmente se ha demostrado una

disminución de la actividad fibrinolítica, así como la liberación de material protrombótico desde la misma zona quirúrgica, ya que durante la intervención se libera factor tisular y se produce una activación local de la coagulación. Los principales factores de riesgo son la edad avanzada, las fracturas de las extremidades inferiores y las lesiones de la médula espinal. En esta últimas, la estasis provocada por la parálisis y consecuente ineficacia de la bomba muscular de las pantorrillas y la hipercoagulabilidad, constituyen los dos principales factores que contribuyen a la aparición del proceso trombótico¹⁷.

En Cirugía Vascul, los principales factores de riesgo tromboembólico son la edad avanzada, isquemia en los miembros inferiores, intervenciones de larga duración y el traumatismo local intraoperatorio, incluida una posible lesión venosa. Estos pacientes reciben generalmente uno o más fármacos antotrómbicos para evitar la oclusión vascular. Suelen ser antiagregantes plaquetarios en el preoperatorio (AAS o clopidogrel) y heparinas o dextrano intraoperatorios antes del pinzamiento vascular. También es frecuente el tratamiento anticoagulante postoperatorio con HNF o HBPM por lo que se sabe poco de la frecuencia de ETEV en Cirugía Vascul¹¹³.

En cirugía ginecológica los factores que parecen aumentar el riesgo de ETEV son las neoplasias, la edad avanzada, los antecedentes de ETEV, la radioterapia pélvica y el uso de un procedimiento de cirugía abdominal¹¹⁴.

En cirugía urológica los factores de riesgo suelen ser la edad avanzada, las neoplasias malignas, el uso intraoperatorio de la posición de litotomía, la cirugía pélvica, el empleo de procedimientos abiertos (en comparación con transuretrales) y la larga duración de la intervención.

En Neurocirugía los principales factores de riesgo son los siguientes: cirugía intracraneal, neoplasia maligna activa, procedimientos más prolongados, presencia de debilidad de las extremidades inferiores y edad avanzada¹¹⁵.

Finalmente, en lo que a la cirugía laparoscópica se refiere, hay una cierta controversia en relación con las complicaciones tromboembólicas. Tanto el neumoperitoneo como la posición antitredlemburg disminuyen el retorno venoso de las extremidades inferiores provocando estasis venosa¹¹⁵. Asimismo estos procedimientos requieren tiempos quirúrgicos más prolongados y aunque la estancia hospitalaria sea menor, puede que los pacientes operados de esta forma no se movilicen con más rapidez en el domicilio que los que se someten a procedimientos abiertos.

2.2 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

En la actualidad, la mayoría de los pacientes hospitalizados tienen uno o varios factores de riesgo de ETEV. Estos factores son acumulables e interaccionan entre sí¹¹⁶, de manera que el riesgo se incrementa. Por ejemplo, los pacientes con fractura de cadera tienen un riesgo tromboembólico especialmente elevado debido a la edad avanzada de quienes sufren este tipo de fractura, el daño en el endotelio venoso a nivel de la vena femoral y la inmovilidad durante varias semanas después de la intervención quirúrgica. Si además hay una neoplasia, el riesgo es aun mayor.

Por todo ello, el modo más eficiente de prevenir la ETEV en los pacientes hospitalizados es utilizar la profilaxis rutinaria en aquellos que presentan un determinado grado de riesgo, definido por factores específicos de grupos de pacientes o de pacientes individuales.

Una simplificación de la valoración individual del riesgo para pacientes quirúrgicos, es la asignación del paciente concreto a una de las cuatro categorías basadas en el tipo de cirugía, la edad y la presencia o no de factores de riesgo adicionales (**Tabla 4**)⁸.

Sin embargo, para el establecimiento de recomendaciones concretas, en las diferentes actualizaciones del consenso sobre terapia antitrombótica del “*American College of Chest Physicians*” (ACCP)⁸, se opta por la división de los pacientes según su situación clínica (tipo de cirugía o de patología no quirúrgica) y la posterior estratificación de acuerdo a los factores de riesgo propios del paciente. Los autores de la principal guía de consenso antitrombótico esgrimen fundamentalmente dos razones a favor de esta estratificación por grupos de pacientes: la valoración individualizada del riesgo no se ha evaluado con estudios de calidad, y está sujeta a una alta probabilidad de infravaloración. Es por ello que las recomendaciones que se analizan en apartados posteriores se hacen de este modo.

Tabla 4. Niveles de riesgo tromboembólico en pacientes quirúrgicos sin profilaxis				
Nivel de riesgo	TVP%		TEP%	
	Pantorrilla	Proximal	Sintomático	Mortal
Riesgo bajo <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía menor en <40 años sin factores de riesgo adicionales. 	2	0.4	0.2	<0.01
Riesgo moderado <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía menor con factores de riesgo adicionales. • Cirugía en edad 40-60, sin factores de riesgo adicionales. 	10-20	2-4	1-2	0.1-0.4
Riesgo alto <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía en > 60 años, o edad 40-60 con factores de riesgo adicionales. 	20-40	4-8	2-4	0.4-1.0
Riesgo muy alto <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía en pacientes con múltiples factores de riesgo. • Cirugía de cadera o rodilla. • Politraumatizados. • Lesión de la médula espinal. 	40-80	10-20	4-10	0.2-5

3. MÉTODOS PROFILÁCTICOS

Los métodos empleados para la profilaxis tromboembólica se clasifican en dos grupos: físicos y farmacológicos. Se comentan con detalle a continuación.

3.1 FÍSICOS O MECÁNICOS

Fundamentalmente se dirigen a combatir la estasis venosa. No conllevan ningún riesgo de sangrado, por lo que su desarrollo va ligado a la cirugía de alto riesgo hemorrágico. De todos ellos los más difundidos son las medias de compresión gradual y la compresión neumática intermitente. Otros, como la estimulación eléctrica de los músculos de la pantorrilla o el pedaleo pasivo postoperatorio, por sus inconvenientes técnicos y logísticos, han quedado en total desuso. Tampoco está contrastada la eficacia de los vendajes de miembros inferiores, por otra parte difíciles de colocar, que pueden ser contraproducentes por efecto torniquete o insuficientes por su facilidad para aflojarse. En cualquier caso, no se puede olvidar que el primer método físico es la movilización precoz, medida a aplicar en cuanto sea posible a todos los pacientes quirúrgicos o encamados.

Aunque se ha demostrado que los métodos mecánicos reducen el riesgo de TVP en diversos grupos de pacientes, se han estudiado con mucho menos detenimiento que las opciones basadas en anticoagulantes y son en general menos eficaces que estas últimas en la profilaxis de la ETEV¹¹⁷.

3.1.1 MEDIAS DE COMPRESIÓN GRADUAL

Son unas medias elásticas de compresión decreciente desde el pie hasta la cintura. Provocan un aumento de la velocidad del flujo venoso y, colocadas antes del acto quirúrgico, previenen la dilatación venosa causada por la anestesia y con ello microlesiones en el endotelio vascular que contribuyen a activar los factores de la coagulación¹¹⁸. Están contraindicadas en isquemia arterial, edema secundario a insuficiencia cardíaca y en gangrena de miembros inferiores.

Su mayor indicación es en las situaciones en que la heparina profiláctica está contraindicada, como cirugía intracraneal de riesgo hemorrágico, trombopenia severa, enfermedades de riesgo hemorrágico como la hemofilia, o situaciones de sangrado activo. También se utilizan como coadyuvantes en neurocirugía, donde la heparina se inicia tras la intervención¹¹⁹, y en cirugías de alto riesgo trombótico¹²⁰.

Tienen algunas limitaciones prácticas a consecuencia de la falta de normalización de la calidad de las mismas, las dificultades que plantean los pacientes con tamaños o formas infrecuentes de las extremidades inferiores y el cumplimiento infrecuente por parte de médicos y pacientes.

3.1.2 COMPRESIÓN NEUMÁTICA INTERMITENTE

En nuestro medio apenas se utiliza. Son polainas hinchables que producen ciclos de compresión de 10-15 segundos cada minuto a una presión de unos 35-40 mmHg sobre la pantorrilla. Actúan aumentando la velocidad del flujo venoso y favoreciendo la actividad fibrinolítica¹²¹. Se toleran irregularmente y además se trata de un procedimiento logísticamente más complejo que la profilaxis farmacológica, por lo que se reserva, cuando se dispone de él, para pacientes con contraindicación temporal (neurocirugía) o permanente (hemorragia activa) para las heparinas. Está contraindicada en miembros isquémicos, en la fase aguda de la TVP, varicoflebitis, celulitis, insuficiencia cardíaca y en isquemia arterial.

3.2 FARMACOLÓGICOS

Su acción se fundamenta en interferir en el proceso biológico de la coagulación. En el momento actual, especialmente en Europa, los fármacos de elección son las HBPM. Su eficacia y facilidad de aplicación las han consolidado.

3.2.1 HEPARINA NO FRACCIONADA

Durante décadas fue el fármaco de elección tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la ETEV. Es una mezcla de polisacáridos sulfatados obtenida generalmente de mucosa intestinal de cerdo, con una amplia gama de pesos moleculares que oscilan entre 3.000 y 40.000 daltons, con un valor promedio de 15.000 daltons¹⁷.

La acción anticoagulante se basa en la activación de la ATIII. La heparina se une a la ATIII (para lo que necesita una secuencia específica de 5 monosacáridos) y produce un cambio estructural que aumenta la capacidad de la ATIII para inactivar factores de coagulación, especialmente la trombina o factor IIa y el factor Xa (la acción anticoagulante de

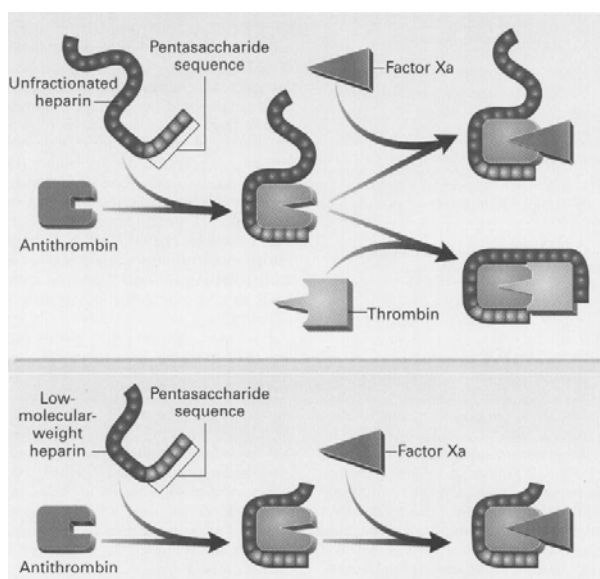


Figura 1. Mecanismo de acción de la HNF y la HBPM

la heparina se relaciona con la inhibición de la trombina mientras que la antitrombótica con la inactivación del factor Xa). El mecanismo descrito anteriormente basta para la inactivación del factor Xa. Para inactivar la trombina se precisa además la formación de un complejo triple trombina-antitrombina-heparina, en donde la heparina es, además de activador,

elemento de unión (**Figura 1**). Para ello es necesario que la cadena de heparina tenga un mínimo de 18 monosacáridos, de los cuales cinco deben ser la secuencia específica de activación mencionada más arriba. Prácticamente la totalidad de las cadenas de heparina convencional tienen más de 18 elementos por lo que inactivan por igual la trombina y el factor Xa^{122 123}.

3.2.2 HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Se obtienen por despolimerización química o enzimática de la HNF. Los fragmentos resultantes tienen un peso molecular que oscila entre 2.000 y 10.000 daltons, con un valor medio de 5.000 daltons. La reducción de la longitud de las cadenas supone un cambio en el mecanismo anticoagulante, perdiendo progresivamente la capacidad de inactivar a la trombina y actuando preferentemente sobre el factor Xa. Al mismo tiempo hay otros mecanismos menos estudiados, no ligados a la antitrombina, que contribuyen a la acción antitrombótica, como son la liberación endotelial del inhibidor del factor tisular (inhibidor de la vía extrínseca de coagulación), los efectos profibrinolíticos por inhibición del PAI-1 (inhibidor del activador tisular del plasminógeno) o la unión a las plaquetas y sus productos de activación¹.

En la **Tabla 5** se detallan las diferencias entre los dos tipos de heparinas¹²².

Tabla 5. Diferencias entre HNF y HBPM		
	HNF	HBPM
Peso molecular	3.000-40.000 (media 12-15.000)	2.000-10.000
Nº monosacáridos	23-130	10-20
Relación de actividad Xa/IIa	1:1	4:1-2:1
Biodisponibilidad vía SC	10-30%	85-95%
Forma usual de dosificar	Ajustando según el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA)	Dosis fijas

Desde el punto de vista farmacocinético, la eliminación de la HNF es dependiente de la dosis y ocurre a través de dos mecanismos, uno rápido y saturable de unión a células endoteliales, macrófagos y proteínas plasmáticas, y otro más lento, renal, que sigue una cinética de primer orden, mientras que la eliminación de las HBPM es exclusivamente por vía renal de forma independiente de la dosis, entre dos y cuatro veces más lenta y casi completa a las 24 horas. Asimismo, la biodisponibilidad por vía subcutánea de las HBPM es superior a la HNF debido a su mayor absorción y a la menor unión a las proteínas plasmáticas, macrófagos y endotelio. Todo ello permite administrar las HBPM una o dos veces al día sin necesidad de ajustar la dosis por los parámetros de coagulación¹²⁴. No obstante, es importante señalar que en determinadas situaciones en que la eliminación de la HBPM puede verse alterada de forma significativa (insuficiencia renal grave, obesidad mórbida y embarazo), se recomienda la determinación de la actividad anti-factor Xa para el ajuste de las dosis anticoagulantes. Cuando se emplean dosis profilácticas esta monitorización parece menos útil¹²⁵.

Aunque en un principio la principal razón para introducir las HBPM fue la búsqueda de la disminución del efecto anticoagulante y de las hemorragias asociadas al mismo al actuar menos sobre la trombina, la experiencia está demostrando que hay pocas diferencias en cuanto a eficacia o en incidencia de episodios hemorrágicos entre HNF y HBPM, y que son más interesantes otras ventajas como la mayor comodidad de administración, la no necesidad de monitorización, el manejo ambulatorio de algunos pacientes o la disminución de su estancia hospitalaria y el menor coste asociado. Todo ello ha jugado a favor del desplazamiento de la HNF por la HBPM y ha convertido a estas últimas en el *gold standard* de la profilaxis tromboembólica. En este sentido cabe destacar que las HBPM han demostrado una eficacia superior a la HNF sin aumento de las complicaciones hemorrágicas en cirugía ortopédica^{126 127}.

En cirugía general son al menos tan seguras y eficaces como la HNF, con tendencia a ser superiores cuando se incrementan las dosis^{128 129} y en pacientes médicos la eficacia demostrada es similar^{130 131}.

En España hay comercializadas cinco HBPM: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina. En la **Tabla 6** se detallan las principales diferencias entre ellas¹²².

Tabla 6. Características farmacológicas de las HBPM			
	Peso molecular	Relación de actividad Xa/IIa	Semivida plasmática (horas)
Bemiparina	3.000-4.200 (media 3.600)	>5:1	5
Enoxaparina	3.000-8.000 (media 4.500)	2.7:1	2.5
Dalteparina	2.000-9.000 (media 5.000)	2.5:1	2.2
Nadroparina	2.000-8000 (media 4.500)	3.2:1	2.4
Tinzaparina	1.500-10.000 (media 6.500)	2:1	1.5

La heterogeneidad estructural se traduce también en una diferencia en cuanto a posología e indicaciones terapéuticas aprobadas para cada HBPM (**Anexo 1**).

Contraindicaciones, precauciones y advertencias de empleo

Contraindicaciones absolutas:

- Alergia a heparina.
- Trombopenia en pacientes con agregación *in vitro* a la HBPM.

Hay un mayor riesgo de hemorragia o posible agravamiento de ésta en pacientes con:

- Discrasias sanguíneas, hemofilia.
- Hipertensión no controlada.

- Hemorragia cerebral, gastrointestinal, genitourinaria u otras lesiones orgánicas susceptibles de sangrar.
- Úlcera gastroduodenal activa.
- Endocarditis bacteriana aguda.
- Traumatismos o cirugía reciente ocular o del SNC.
- Tratamiento concomitante con fármacos ulcerogénicos o antiagregantes plaquetarios.

Las HBPM deben administrarse con precaución en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Retinopatía hipertensiva o diabética.

Todas las heparinas pueden inducir plaquetopenia. Se debe controlar la aparición de este efecto adverso mediante la realización de recuentos plaquetarios periódicos. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente presente un recuento de plaquetas inferior a $100.000/\text{mm}^3$.

Interacciones farmacológicas

Las HBPM deben administrarse con precaución en pacientes que siguen tratamiento con fármacos que actúan sobre la hemostasia como:

- Ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios.
- Antiinflamatorios no esteroideos.
- Anticoagulantes orales.
- Dextranos.
- Trombolíticos.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes con tratamientos prolongados superiores a 3 meses. Las reacciones adversas más

características son:

- Frecuentes (10-25%): hemorragia y trombocitopenia (a los 1-20 días desde el inicio del tratamiento), que puede estar asociada con trombosis.
- Ocasionales (1-9%): alteraciones alérgicas: prurito, urticaria, asma, rinitis, fiebre, reacción anafilactoide, reacción vasoespástica alérgica.
- Raras (menos de 1%): reacción en el lugar de la aplicación, eritema, equimosis, hematoma, necrosis cutánea o subcutánea.
- Excepcionales (mucho menos de 1%): osteoporosis y fragilidad ósea con dosis altas y en tratamientos prolongados (3 meses o más).

3.2.3 FONDAPARINUX

El fondaparinux es la primera de una serie de nuevos agentes antitrombóticos estrechamente relacionados con la heparina, pero de carácter completamente sintético y que inhibe la formación de trombina a través de la neutralización de forma selectiva del Factor Xa¹²².

Su biodisponibilidad por vía subcutánea es prácticamente completa, siendo rápidamente absorbido (alcanza la concentración máxima sanguínea a las 2 h de la administración), mientras que su semivida de eliminación es de 13-21 h, lo que permite una única administración diaria. Además, la farmacocinética del fondaparinux es bastante lineal, lo que se traduce en una mínima variabilidad interindividual e intraindividual y, por consiguiente, en una notable predictibilidad de la dosis.

Su eficacia preventiva de la trombosis venosa asociada a cirugía de cadera y de rodilla ha sido claramente demostrada, contrastándola con enoxaparina, una heparina de bajo peso molecular que es un adecuado comparador. En este sentido, la mayoría los estudios han mostrado una superioridad del fondaparinux, aunque no en todos esta superioridad alcanzó la significación estadística.

Asimismo, la incidencia de hemorragia clínicamente relevante parece no ser sustancialmente diferente de la observada con enoxaparina, aunque algún estudio ha encontrado un mayor riesgo hemorrágico con fondaparinux.

Finalmente, su origen sintético excluye del riesgo de transmisión de agentes microbianos u otros de tipo infeccioso.

3.2.4 HIRUDINAS

Los derivados de origen recombinante de la hirudina, el anticoagulante producido por las sanguijuelas, producen un potente efecto anticoagulante, consecuencia del bloqueo de la actividad trombogénica de la trombina, mediante la formación de un complejo equimolecular con esta última, de carácter no covalente. Esto conduce a una inhibición directa de todas las acciones de la trombina, tanto de la libre como de la ligada a los coágulos, lo cual la diferencia de la heparina.

Las hirudinas recombinantes no requieren para su actuación la participación de factores endógenos y actúan de forma independiente de la antitrombina III y del cofactor II de la heparina. Todo ello se traduce en un efecto sobre la coagulación más estable que el conseguido con heparina. Por el momento, se han registrado en España desirudina y lepirudina, ambas derivadas de la 63-desulfohirudina, aunque la última presenta los dos primeros aminoácidos cambiados con respecto a la hirudina natural.

Desirudina ha sido autorizada en España para la prevención de trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía electiva de prótesis de rodilla y de cadera. En esta indicación, desirudina parece producir resultados profilácticos notablemente mejores que la heparina convencional y las heparinas de bajo peso molecular, al reducir el riesgo de trombosis venosa profunda en un 50-70% en relación a la heparina no fraccionada, y en un 30% frente a enoxaparina. La diferencia es aun más marcada en la prevención de las trombosis proximales (40-90%).

Lepirudina ha sido autorizada para su uso en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Aunque la aparición de trombocitopenia no es infrecuente durante los primeros días de tratamiento con heparina, en la mayoría de los casos se trata de fenómenos de carácter leve y transitorio; sin embargo, el 1-2% de los pacientes tratados con heparina durante más de cuatro días desarrollan un cuadro trombocitopénico mucho más grave, con una tasa de mortalidad relativamente alta. El fármaco ha demostrado un elevado nivel de eficacia en esta indicación, produciendo una rápida recuperación del recuento plaquetario en más del 90% de los pacientes, y manteniendo una anticoagulación eficiente en torno al 80% de ellos. Las consecuencias de estas acciones son una fuerte reducción de la mortalidad en los pacientes, que puede cifrarse en el 50% al cabo de un mes de tratamiento, así como de la incidencia de complicaciones tromboembólicas, con una reducción superior al 70% en una semana¹²².

3.2.5 ANTICOAGULANTES ORALES

Los dos anticoagulantes orales (AO) disponibles en España son el acenocumarol (Sintrom[®]) y la warfarina (Aldocumar[®]). Ejercen su acción anticoagulante inhibiendo la síntesis de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X). Requieren monitorización por el laboratorio para mantener un nivel de anticoagulación moderado (INR 2-3).

Comenzando antes de la intervención, la warfarina ha sido efectiva en cirugía programada de cadera¹³², pero con un riesgo hemorrágico elevado. En nuestro país, prácticamente no se utilizan en profilaxis primaria por este motivo.

3.2.6 DEXTRANO

Es un polisacárido de alto peso molecular que actúa como expansor del plasma y que tiene propiedades antitrombóticas a través de varios

mecanismos: inhibición del factor de von Willebrand, reducción de la agregación plaquetaria, reducción de la estasis venosa por expansión del plasma y potenciación de la fibrinólisis fisiológica. Se administra por vía IV. En cirugía general reduce la incidencia de TEP de forma similar a la HNF, pero es menos eficaz en la prevención de TVP¹³³.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca y en ancianos por riesgo de sobrecarga circulatoria y en la insuficiencia renal. Puede producir reacciones alérgicas raras pero graves, todo ello, unido a su elevado coste hace que prácticamente no se utilice.

3.2.7 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Alteran la función plaquetaria por diferentes mecanismos, reduciendo la reacción de liberación por inhibición de la ciclooxigenasa (ácido acetilsalicílico) o interfiriendo en el mecanismo de agregación plaquetaria (ticlopidina, clopidogrel). Desde un punto de vista fisiopatológico su indicación es dudosa, dado que el papel de las plaquetas en la formación del trombo venoso no está bien definido.

Su uso es una opción a considerar en pacientes de muy bajo riesgo en los que se plantea un tratamiento a largo plazo, sobre todo en aquellos que son tributarios de antiagregación por otros procesos (por ejemplo la cardiopatía isquemia)¹⁵.

4. RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS DE LA ETEV EN DISTINTOS GRUPOS DE PACIENTES

4.1 JUSTIFICACIÓN

Actualmente existe suficiente evidencia científica para recomendar el uso rutinario de tromboprofilaxis en muchos grupos de pacientes hospitalizados¹³⁴. Los argumentos a favor de esta práctica obedecen a tres hechos principales⁸:

- La alta prevalencia de la ETEV
 - La mayoría de los pacientes hospitalizados tienen factores de riesgo de ETEV.
 - La TVP es frecuente en muchos grupos de pacientes hospitalizados.
 - La TVP y el TEP que se desarrollan en el hospital generalmente transcurren de forma asintomática.
 - Es dificultad predecir qué pacientes desarrollarán complicaciones tromboembólicas sintomáticas.
 - El *screening* de rutina no reduce la frecuencia de eventos clínicamente importantes ni resulta coste-efectivo.
- La morbimortalidad y costes asociados a la ETEV no prevenida
 - Desarrollo de TVP y TEP sintomáticos.
 - Desarrollo de TEP fatal.
 - Coste asociado a la investigación de los pacientes sintomáticos.
 - Riesgos y costes asociados al tratamiento de la ETEV no evitada, especialmente el sangrado.
 - Aumento del riesgo de ETEV recurrente.
 - Desarrollo de insuficiencia venosa crónica.

- La eficacia y efectividad de la profilaxis tromboembólica
 - La tromboprofilaxis es muy eficaz en la prevención de la TVP y la TVP proximal.
 - La tromboprofilaxis es muy eficaz en la prevención de la ETEV sintomática y el TEP fatal.
 - La prevención de la TVP también evita el TEP.
 - La tromboprofilaxis es coste-efectiva.

Hay varias guías de práctica clínica sobre profilaxis de la ETEV^{7 12 14 16 17 135 136}. Para establecer las recomendaciones de profilácticas en pacientes quirúrgicos, se ha seleccionado la 7ª guía de consenso sobre terapia antitrombótica del “*American College of Chest Physicians*” (ACCP)⁸. Se trata de la guía clínica basada en la evidencia que analiza con más profundidad los distintos escenarios quirúrgicos susceptibles de profilaxis tromboembólica¹³⁷. Está realizada por un equipo multidisciplinar, y desde la primera edición en 1.986, se han realizado seis actualizaciones periódicas, correspondiendo la última a septiembre de 2.004. Dichas recomendaciones se han establecido teniendo en cuenta el balance beneficio-riesgo de la profilaxis, de modo que si los beneficios superan con claridad los riesgos la recomendación es fuerte (recomendación grado 1), y si hay incertidumbre la recomendación es débil (recomendación grado 2). Asimismo se valora la calidad metodológica de los estudios implicados en la realización o no de la profilaxis, estableciéndose las siguientes categorías en orden de importancia¹³⁸:

- A: ensayos clínicos controlados (ECC) con resultados constantes.
- C+: extrapolación de resultados de ECC a un grupo de pacientes distinto o estudios observacionales que obligan de forma irrefutable.
- B: ECC con resultados contradictorios o con debilidades metodológicas importantes.
- C: resto de estudios observacionales.

Combinando ambos criterios, las recomendaciones se agrupan del siguiente modo:

- recomendaciones fuertes: 1A, 1C+, 1B.
- recomendaciones intermedias: 1C, 2A.
- recomendaciones débiles: 2C+, 2B.
- recomendaciones muy débiles: 2C.

La profilaxis del tromboembolismo en los pacientes médicos está mucho menos estudiada que en los quirúrgicos. Los ensayos clínicos incluyen pocos sujetos, siendo las patologías más revisadas el infarto agudo de miocardio y el ictus isquémico.

Recientemente, la Sociedad Andaluza de Medicina Interna junto con la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria, han publicado una guía para la ayuda en la toma de decisiones en el tratamiento profiláctico de la ETEV en pacientes con procesos médicos (guía PRETEMED)¹⁵. Esta guía, que cuenta con el aval de la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y la Sociedad Andaluza de Angiología y Cirugía Vascul ar y ha sido aceptada por el registro oficial de guías de práctica clínica de los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos (*National Guidelines Clearinghouse*), constituye el principal documento de consenso de profilaxis tromboembólica en pacientes médicos, en España. Por este motivo se ha seleccionado dicha guía para el establecimiento de las recomendaciones en los pacientes médicos.

A continuación se detallan las recomendaciones mencionadas.

4.2 CIRUGÍA GENERAL

- Cirugía menor en menores de 40 años sin factores de riesgo adicionales: se recomienda la movilización precoz sin ninguna medida adicional (recomendación grado 1C+).

- Riesgo moderado: se recomienda la profilaxis con HNF 5.000 U/12 horas ó HBPM \leq 3.400 U/24 horas (recomendación grado 1A).
 - Cirugía menor en pacientes con edad comprendida 40-60 años.
 - Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo adicionales.
 - Cirugía mayor en menores de 40 años sin factores de riesgo adicionales.

- Riesgo alto: se recomienda la profilaxis con HNF 5.000 U/8 horas ó HBPM $>$ 3.400 U/24 horas (recomendación grado 1A).
 - Cirugía menor en mayores de 60 años.
 - Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo adicionales.
 - Cirugía mayor en mayores de 40 años.
 - Cirugía mayor en pacientes con factores de riesgo adicionales.

- Pacientes de riesgo alto con varios factores de riesgo adicionales: se recomienda la combinación de profilaxis farmacológica (HNF 5.000 U/8 horas ó HBPM $>$ 3.400 U/24 horas) con medias de compresión gradual y/o compresión neumática intermitente (recomendación grado 1C+).

- Pacientes con alto riesgo de sangrado: se recomienda el uso de medias de compresión gradual o la compresión neumática intermitente, al menos al inicio, hasta que disminuya el riesgo de sangrado (recomendación grado 1A).
- En determinados pacientes de alto riesgo como los que se someten a cirugía por patología neoplásica, se sugiere la prolongación de la profilaxis con HBPM al alta hospitalaria (recomendación grado 2A).

4.3 CIRUGÍA GINECOLÓGICA

- Cirugía menor por una enfermedad benigna, con una duración menor o igual a 30 minutos: se recomienda la movilización precoz sin ninguna medida adicional (recomendación grado 1C+).
- En pacientes sometidos a cirugía laparoscópica, con factores de riesgo adicionales, se recomiendan el empleo de alguna de las siguientes medidas profilácticas: HNF a dosis baja, HBPM, medias de compresión gradual y compresión neumática intermitente (recomendación grado 1C).
- Cirugía mayor: se recomienda el empleo de tromboprofilaxis en todos los pacientes (recomendación grado 1A).
 - Enfermedad benigna
 - Sin factores de riesgo adicionales: se recomienda la profilaxis con HNF 5.000 U/12 horas (recomendación grado 1A). Otras alternativas son el empleo de HBPM≤3.400 U/24 horas (recomendación grado 1C+), o la compresión neumática intermitente iniciada justo

antes de la cirugía y mantenida hasta la deambulación del paciente (recomendación grado 1B).

- Con factores de riesgo adicionales: se recomienda la profilaxis con HNF 5.000 U/8 horas (recomendación grado 1A), ó HBPM>3.400 U/24 horas (recomendación grado 1A). Otras alternativas son el empleo de compresión neumática intermitente sola, hasta el alta hospitalaria (recomendación grado 1A), o la combinación de medidas farmacológicas con medias de compresión gradual y/o compresión neumática intermitente (recomendación grado 1C).

- Enfermedad maligna: se recomienda la profilaxis con HNF 5.000 U/8 horas (recomendación grado 1A), ó HBPM>3400 U/24 horas (recomendación grado 1A). Otras alternativas son el empleo de compresión neumática intermitente sola, hasta el alta hospitalaria recomendación grado 1A), o la combinación de medidas farmacológicas con medias de compresión gradual y/o compresión neumática intermitente (recomendación grado 1C).

- En pacientes sometidos a cirugía mayor ginecológica se recomienda la prolongación de la profilaxis hasta el alta hospitalaria (recomendación grado 1C). En determinados pacientes de alto riesgo, incluidos los sometidos a cirugía por patología neoplásica con edad mayor de 60 años o que hayan sufrido previamente un episodio de ETEV, se recomienda la prolongación de la profilaxis al alta hospitalaria durante 2-4 semanas (recomendación grado 2C).

4.4 CIRUGÍA VASCULAR

- Sin factores de riesgo adicionales: no se recomienda el uso rutinario de tromboprofilaxis (recomendación grado 2B).
- Con factores de riesgo adicionales: se recomienda el empleo de HNF a dosis baja o de HBPM (recomendación grado 1C+).

4.5 CIRUGÍA UROLÓGICA

- Cirugía transuretral u otros procedimientos menores: se recomienda la movilización precoz sin ninguna medida adicional (recomendación grado 1C+).
- Cirugía abierta: se recomienda la profilaxis con HNF a dosis baja dos o tres veces al día (recomendación grado 1A). Otra alternativa es el empleo de compresión neumática intermitente y/o medias de compresión gradual (recomendación grado 1B) o HBPM (recomendación grado 1C+).
- Pacientes con sangrado activo o con riesgo elevado de sangrado: se recomienda el uso de medias de compresión gradual y/o la compresión neumática intermitente, al menos al inicio, hasta que disminuya el riesgo de sangrado (recomendación grado 1C+).
- Pacientes con varios factores de riesgo: se recomienda la combinación de profilaxis farmacológica (HNF ó HBPM) con medias de compresión gradual y/o compresión neumática intermitente (recomendación grado 1C+).

4.6 TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA

- Cirugía electiva de cadera

- Se recomienda el empleo de alguno de los siguientes fármacos (grado de recomendación 1A):
 - HBPM a dosis de alto riesgo con inicio 12 horas antes de la cirugía ó 12 ó 24 horas después de la misma, ó 4-6 horas después a la mitad de dosis, con aumento a dosis de alto riesgo el día siguiente.
 - Fondaparinux a dosis de 2.5 mg con inicio 6-8 horas después de la cirugía.
 - Anticoagulantes orales a dosis ajustadas con inicio preoperatorio o la tarde de la intervención (INR: 2-3).
- No se recomienda el empleo como método profiláctico único de aspirina, dextrano, HNF a dosis bajas, medias de compresión gradual o la compresión neumática intermitente (recomendación grado 1A).

- Cirugía electiva de rodilla

- Se recomienda el empleo de HBPM a dosis de alto riesgo, fondaparinux o anticoagulantes orales a dosis ajustadas, como en el apartado anterior (recomendación grado 1A).
- La compresión neumática intermitente es una alternativa válida (recomendación grado 1B).
- No se recomienda el empleo como método profiláctico único de aspirina o HNF a dosis bajas (recomendación grado 1A).

- Artroscopia de rodilla: no se recomienda la tromboprofilaxis rutinaria, sólo la movilización precoz (recomendación grado 2B).

- Con factores de riesgo adicionales: se recomienda el empleo de HBPM (recomendación grado 2B).
- Cirugía de fractura de cadera
- Se recomienda el empleo de fondaparinux (recomendación grado 1A), HBPM a dosis de alto riesgo (recomendación grado 1C+), anticoagulantes orales a dosis ajustadas (recomendación grado 2B) o HNF a dosis baja (recomendación grado 1B).
 - No se recomienda el empleo de aspirina como método profiláctico único (recomendación grado 1A).
 - Si se retrasa la intervención, se recomienda el inicio de la profilaxis con HBPM o HNF durante el periodo entre el ingreso y la operación (recomendación grado 1C+).
 - Si la profilaxis farmacológica está contraindicada por el riesgo de sangrado, se recomienda la profilaxis mecánica (recomendación grado 1C+).
- Otras consideraciones profilácticas
- El momento del inicio de la profilaxis farmacológica depende de la relación entre la eficacia y el riesgo de sangrado asociado a cada fármaco en concreto (recomendación grado 1A). En lo que a las HBPM se refiere, hay pequeñas diferencias entre el inicio preoperatorio o postoperatorio, por lo que ambas opciones son aceptables (recomendación grado 1A).
 - No se recomienda el *screening* rutinario con ecografía-doppler al alta hospitalaria en pacientes asintomáticos sometidos a cirugía ortopédica mayor (recomendación grado 1A).

- En cirugía de cadera o rodilla la profilaxis farmacológica debe durar un mínimo de 10 días (recomendación grado 1A).
 - En cirugía de cadera la profilaxis farmacológica debe durar hasta 28-35 días después de la cirugía (recomendación grado 1A).
- Fracturas y lesiones de MMII con tratamiento conservador: no se recomienda la tromboprofilaxis rutinaria (recomendación grado 2A).
- Politraumatizados
- Se recomienda el inicio de profilaxis con HBPM tan pronto como sea seguro administrarla (recomendación grado 1A).
 - Se recomienda el empleo de profilaxis mecánica si las HBPM están contraindicadas por el riesgo hemorrágico (recomendación grado 1B).
 - Se recomienda la realización de una ecografía-doppler en pacientes con alto riesgo de sufrir ETEV, que no hayan recibido profilaxis ésta haya sido subóptima (recomendación grado 1C).
 - No se recomienda como método profiláctico la inserción de un filtro en la vena cava inferior (recomendación grado 1C).
 - Se recomienda la prolongación de la profilaxis farmacológica hasta el alta hospitalaria, incluyendo todo el periodo de rehabilitación (recomendación grado 1C+). En pacientes con movilidad limitada, se recomienda la prolongación de la profilaxis al alta hospitalaria con HBPM o anticoagulantes orales a dosis ajustadas (recomendación grado 2C).

4.7 NEUROCIRUGÍA

- Intracraneal: se recomienda el empleo de métodos profilácticos mecánicos (recomendación grado 1A) o la profilaxis farmacológica con HNF a dosis baja o HBPM con inicio postoperatorio (recomendación grado 2A).
- Cirugía electiva de la médula espinal sin factores de riesgo adicionales: se recomienda la movilización precoz sin ninguna medida adicional (recomendación grado 1C).
- Cirugía electiva de la médula espinal con factores de riesgo adicionales tales como edad avanzada, presencia de alguna enfermedad maligna, déficit neurológico, historia previa de ETEV o el abordaje quirúrgico anterior: se recomienda el empleo de algún método profiláctico (recomendación grado 1B).
- En pacientes sometidos a cirugía electiva de la médula espinal, con factores de riesgo adicionales, se recomienda el empleo de alguna de las siguientes medidas profilácticas: HNF a dosis baja con inicio postoperatorio (recomendación grado 1C+), HBPM con inicio postoperatorio (recomendación grado 1B) o compresión neumática intermitente en el perioperatorio (recomendación grado 1B). Otras alternativas son el empleo de medias de compresión gradual en el perioperatorio (recomendación grado 2B) o la combinación de ambos métodos mecánicos en el perioperatorio (recomendación grado 2C).
- En pacientes con varios factores de riesgo se recomienda la combinación de profilaxis farmacológica (HNF ó HBPM) con

medias de compresión gradual y/o compresión neumática intermitente (recomendación grado 1C+).

- Lesión de la médula espinal: se recomienda el empleo de HBPM iniciada una vez que sea evidente la hemostasia primaria (recomendación grado 1B); mientras tanto pueden emplearse métodos mecánicos (recomendación grado 1C+). Se puede continuar con el empleo de HBPM durante la fase de rehabilitación, o iniciar tratamiento con anticoagulantes orales (recomendación grado 1C).

4.8 PACIENTES MÉDICOS

Para el establecimiento de recomendaciones de profilaxis tromboembólica, los autores de la guía PRETEMED seleccionaron las circunstancias y procesos médicos que habitualmente se relacionan con el desarrollo de ETEV. En cada caso se formularon preguntas específicas de investigación, para ponderar el riesgo de desarrollo de ETEV y los beneficios de las intervenciones preventivas. Tras combinar la calidad de las evidencias disponibles para estratificar el riesgo de ETEV en cada factor y las evidencias a favor o en contra de la intervención, realizaron un total de 62 recomendaciones para 30 circunstancias clínicas consideradas de forma individual.

Sin embargo, en la práctica diaria, las circunstancias se suelen presentar de forma combinada, constituyendo escenarios singulares para los que existe escasa evidencia científica disponible. Para elaborar las recomendaciones ante dichas combinaciones, se ha utilizado una escala de ponderación de riesgo. Dicha escala se ha realizado trasladando la estratificación de riesgo basada en la incidencia de ETEV en cada circunstancia individual, a una escala discreta de uno a cuatro que

representa sus pesos relativos. La correlación entre incidencia y peso no ha sido lineal, sino que se ha ajustado tras un consenso de expertos. Al disponer de una escala de pesos se posibilita la suma de los mismos cuando concurren en un paciente diferentes factores de riesgo. El dintel para la recomendación de intervención farmacológica se sitúa en un cómputo global de cuatro, que correspondería a una incidencia de ETEV del 20%, riesgo a partir del cual se recomienda la anticoagulación profiláctica en las guías sobre procesos quirúrgicos.

En la **Tabla 6** se presentan el riesgo absoluto y ponderado para cada una de las circunstancias clínicas consideradas. La **Tabla 7** permite identificar las indicaciones de profilaxis a partir de la suma de pesos (**Tabla 8**), según la combinación de circunstancias de riesgo que concurren en un paciente.

Tabla 6. Riesgo absoluto y ponderado de las circunstancias consideradas		
CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS	RIESGO DE ETEV	PESO
FACTORES CONSTITUCIONALES		
Edad >60 años	4.5‰ persona-año	1
Género	sin riesgo	0
Obesidad (mujer IMC>28, hombre PA>95)	0.4‰	1
Embarazo en trombofilia	40‰	3
Embarazo	0.3‰	1
Puerperio	0.26‰	1
HÁBITOS DE VIDA		
Encamamiento > 4 días en > 50 años	200‰	2
Institucionalización	6‰	1
Ocupación	desconocida	0
Sedentarismo	desconocida	0
Tabaquismo (> 35 cig / día)	0.3‰	1
Viaje avión > 6 horas	0.005‰	1
Viaje avión 3-5 horas	0.003‰	0
INTERVENCIONES O IATROGENIA		
Antiagregación	protege	
Anticonceptivos Orales de 3ª generación		
Catéter venoso central	0.5‰ catéter-día	1
Catéter epidural	desconocida	0
Marcapasos (1 ^{er} año implantación en) >25	350‰	0
Marcapasos tras el 1 ^{er} año	sin riesgo	0
Raloxifeno en postmenopáusicas	8‰	1
Tamoxifeno	8‰	1
THS (1 ^{er} año)	3.9‰ persona-año	1
Vendaje/férula en MMII por trauma	43‰	2
FACTORES PATOLÓGICOS		
AGUDOS		
AVCA con plejía MMII	75‰	3
IAM ingresado	240‰	4
Infección aguda grave ingresada	2.6‰	2
CRÓNICOS		
Enfermedad inflamatoria intestinal	desconocida	0
EPOC descompensado grave	100‰	3
Hepatopatía	desconocida	
Insuficiencia cardíaca congestiva	20‰	2
Insuficiencia renal crónica	25‰	2
Neoplasia sin quimioterapia	20‰	2
Neoplasia con quimioterapia	50‰	4
Plejía en MMII como secuela	10‰	1
Síndrome nefrótico	25‰	2
Trombofilia	50‰	2
ETEVI previa	50‰ 1 ^{er} año	2
Varices	sin riesgo	0

Tabla 7. Combinaciones de factores de riesgo y recomendaciones					
CÁLCULO DEL RIESGO AJUSTADO (RA)					
RA = Suma de pesos de los distintos procesos médicos (sombreado)+suma de pesos de otras circunstancias de riesgo (no sombreado)					
<i>Esta fórmula no puede aplicarse si su paciente no presenta al menos un proceso médico</i>					
RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS DE LA ETEV					
Riesgo ajustado	Recomendación				
1 - 3	Considerar el uso de medidas físicas				
4	<table border="1"> <tr> <td>Medidas físicas o HBPM (dosis riesgo moderado)</td> <td>⇒ si la puntuación se alcanza al combinar procesos médicos con otras circunstancias.</td> </tr> <tr> <td>HBPM (dosis alto riesgo)</td> <td>⇒ si la puntuación se alcanza considerando solo procesos médicos</td> </tr> </table>	Medidas físicas o HBPM (dosis riesgo moderado)	⇒ si la puntuación se alcanza al combinar procesos médicos con otras circunstancias.	HBPM (dosis alto riesgo)	⇒ si la puntuación se alcanza considerando solo procesos médicos
Medidas físicas o HBPM (dosis riesgo moderado)	⇒ si la puntuación se alcanza al combinar procesos médicos con otras circunstancias.				
HBPM (dosis alto riesgo)	⇒ si la puntuación se alcanza considerando solo procesos médicos				
> 4	Profilaxis con HBPM (dosis alto riesgo)				

Tabla 8. Pesos ajustados de las distintas circunstancias de riesgo				
	PESOS AJUSTADOS			
	1	2	3	4
PROCESOS MÉDICOS	- Embarazo/ puerperio - Paresia importante MMII como secuela - Viaje avión >6h	- Neoplasia - ICC - IRC-síndrome nefrótico - Infección aguda grave - Trombofilia*	EPOC descompensado AVCA con plejia MMII	IAM ingresado
FÁRMACOS	- Tamoxifeno - Raloxifeno - Terapia hormonal sustitutiva - Anticonceptivos orales	Quimioterapia		
PROCESOS O MANIPULACIÓN LOCAL	Catéter venoso central	- ETEV previa - Férula/vendaje MMII		
OTROS	- Edad>60 - Obesidad (IMC>28) - Tabaquismo (>30 cig/día) - Institucionalización	Encamamiento >4 días		

MMII=miembros inferiores, ICC= insuficiencia cardiaca congestiva, IRC= insuficiencia renal crónica (creatinina sérica>2 mg/dL), AVCA=accidente vasculo-cerebral agudo, IAM= infarto agudo de miocardio, IMC=índice de masa corporal, TVP-EVE=trombosis venosa profunda o enfermedad tromboembólica venosa.

* considerar individualmente.

4.9 PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

Los pacientes de UCI generalmente tienen un riesgo superior de tromboembolismo ya que reúnen múltiples factores de riesgo. Algunos de estos factores preceden al ingreso en la UCI y entre ellos cabe citar la

intervención quirúrgica reciente, el traumatismo, la sepsis, la neoplasia, la inmovilización, el ictus, la edad avanzada, la insuficiencia cardiaca o respiratoria, la ETEV previa y el embarazo. Se pueden adquirir otros factores de riesgo durante la estancia en la UCI, tales como inmovilización, empleo de parálisis o sedación farmacológicas, vías venosas centrales, procedimientos quirúrgicos, sepsis, ventilación mecánica, uso de vasopresores, insuficiencia cardiaca, diálisis renal y disminución de anticoagulantes endógenos¹³⁹⁻¹⁴³.

Las recomendaciones para este grupo de pacientes en la 7ª conferencia sobre terapia antitrombótica del ACCP son las siguientes:

- Se recomienda evaluar el riesgo tromboembólico en todos los pacientes que ingresan en UCI, ya que la mayoría debe recibir profilaxis.
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico: se recomienda la profilaxis mecánica con medias de compresión gradual o la compresión neumática intermitente, hasta que disminuya el riesgo (recomendación grado 1C+).
- Pacientes con riesgo moderado: se recomienda el empleo de HBPM o HNF a dosis baja (recomendación grado 1A).
- Pacientes con mayor riesgo (tras un traumatismo grave o cirugía ortopédica): se recomienda el empleo de HBPM (recomendación grado 1A).

5. INICIO DE LA PROFILAXIS EN PACIENTES QUIRÚRGICOS

En lo que al momento del comienzo de la profilaxis tromboembólica con HBPM se refiere, la práctica clínica habitual difiere entre Europa y EEUU. En los ensayos clínicos europeos se administra la primera dosis de HBPM en el preoperatorio, basándose en que el riesgo tromboembólico comienza en el momento de la intervención. Por el contrario, en EEUU y Canadá, se administra la primera dosis de HBPM en el postoperatorio, con el fin de minimizar el riesgo hemorrágico. Aunque ambas pautas son eficaces, no hay ensayos clínicos que las comparen directamente y nos permitan conocer la eficacia y seguridad relativas de las mismas.

En octubre de 2.001, el Ministerio de Sanidad y Consumo emitió una circular que advertía que la administración de heparina con fines profilácticos en pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, se había asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Por ello deberían transcurrir al menos 12 horas entre la administración de la HBPM y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, y una vez insertado o retirado el catéter, deberían transcurrir al menos 4 horas para la administración de la nueva dosis de HBPM¹⁴⁴.

La diferencia de práctica clínica entre Europa y EEUU, unida a la circular emitida por el Ministerio de Sanidad y Consumo, hacen que la determinación del momento idóneo para la administración de la primera dosis de HBPM en los pacientes sometidos a anestesia neuroaxial, sea actualmente objeto de estudio.

Hull RD, y cols., en un metanálisis que compara la administración preoperatoria de enoxaparina (10-12 horas antes de la intervención) con la administración postoperatoria (inicio dentro de las 24 horas del postoperatorio), encuentra diferencias significativas en eficacia y seguridad a favor de la administración preoperatoria¹⁴⁵.

Hull RD y cols., en otro metanálisis donde se compara la administración preoperatoria y postoperatoria en el mismo grupo (12 horas antes ó 12 horas después de la cirugía), con la administración perioperatoria (menos de 2 horas antes ó 4-6 horas después de la intervención), encuentran que la pauta perioperatoria es más eficaz, si bien la administración 2 horas antes tiene mayor riesgo de hemorragias mayores que la preoperatoria o la postoperatoria entre 4-6 horas después. Por ello concluyen que la pauta postoperatoria entre 4-6 horas después de la intervención, podría ser una buena elección incluso para los pacientes que se sometieran a una técnica de anestesia regional¹⁴⁶.

Strebel N y cols., en otro metanálisis compara tres pautas de administración: preoperatoria (12 horas antes de la intervención), perioperatoria (desde 2 horas antes hasta 4 horas después de la intervención) y postoperatoria (12 horas después de la intervención), no encontrando diferencias claras en cuanto a eficacia y seguridad a favor de la preoperatoria o la postoperatoria, y sí a favor de la eficacia de la perioperatoria pero a costa de una de un aumento significativo de las hemorragias mayores¹⁴⁷. En este sentido, se ha llevado a cabo también un ensayo clínico que compara bemiparina administrada 6 horas después de la intervención con enoxaparina 12 horas antes, no encontrando diferencias significativas ni en eficacia ni en seguridad (hemorragias mayores y menores) en ambos grupos. A pesar de no encontrar diferencias, proponen el empleo de la pauta con bemiparina 6 horas después en intervenciones con anestesia regional, con el fin de

reducir el riesgo adicional de complicaciones hemorrágicas espinales asociadas a la técnica anestésica¹⁴⁸.

Finalmente, es importante señalar que aunque los ensayos clínicos realizados con fondaparinux emplean una pauta de administración postoperatoria (6 horas después de la cirugía), no hay datos de seguridad sobre su utilización junto con analgesia epidural continua postoperatoria. Este hecho unido a la posible acumulación del fármaco que podría producirse a consecuencia de un deterioro de la función renal, hace que en estos momentos no se recomiende su empleo con este tipo de analgesia⁸.

OBJETIVOS

El tratamiento y la profilaxis de las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los principales retos de la medicina actual. Entre los tratamientos más estudiados en el campo de dichas enfermedades, los fármacos antitrombóticos ocupan un lugar destacado. Dentro de este grupo, hay que resaltar el papel de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

En los últimos años se han ido ampliando las indicaciones aprobadas para las distintas HBPM. Éstas han demostrado ampliamente su seguridad y eficacia, a igualdad con la heparina no fraccionada (HNF), en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica y traumatología, cirugía general, obstétrica y ginecológica, y más recientemente, en pacientes con patología médica. También lo han hecho en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y en el síndrome coronario agudo. Todo ello unido a la mayor comodidad de administración, la no necesidad de monitorización, el manejo ambulatorio de algunos pacientes o la disminución de su estancia hospitalaria y el menor coste, ha supuesto un desplazamiento de la utilización de HNF a favor de las HBPM, convirtiéndolas en uno de los grupos farmacológicos de mayor impacto económico. En los próximos años, factores como el envejecimiento de la población, la mejor valoración del riesgo tromboembólico, la utilización a nivel ambulatorio o el establecimiento de nuevas categorías de riesgo, auguran un mayor consumo.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una patología muy común. Según estudios poblacionales recientes, la incidencia anual de trombosis venosa profunda (TVP) es de 50 por 100.000 personas y la de tromboembolismo pulmonar (TEP) de 70 por 100.000. Sin embargo, la incidencia real de problema podría ser mayor ya que la mayoría de las ETE cursan de forma asintomática¹⁹. Se considera que la ETE es

responsable de 150.000 a 200.000 muertes anuales en EEUU, y a pesar de los avances en su tratamiento, una de cada diez muertes en el medio hospitalario se debe a TEP¹⁴⁹, que en el 75% de los casos sucede en pacientes no quirúrgicos. La mayoría de estas muertes son súbitas o en las primeras dos horas antes de que el tratamiento pueda ser instaurado de modo efectivo¹⁵. En España el TEP es la tercera causa de fallecimiento por patología cardiovascular, después de la cardiopatía isquémica y el ictus. Además, constituye la primera causa de muerte evitable intrahospitalaria¹⁵⁰.

La alta incidencia de la ETEV, asociada a la gravedad de sus consecuencias, hacen que la correcta profilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos sea un objetivo prioritario para el sistema sanitario. A pesar de la poderosa evidencia sobre la efectividad de las medidas profilácticas, existe una amplia variabilidad en la práctica clínica a la hora de aplicar dichas medidas. Diversas encuestas encuentran fluctuaciones del 28 al 100% en el uso rutinario de esta profilaxis⁷¹. Las HBPM constituyen la principal opción farmacológica para su abordaje, de hecho, a lo largo de los últimos años se han ido publicando diversas guías de práctica clínica sobre la profilaxis de la ETEV, que recomiendan la profilaxis farmacológica con HBPM como principal método de prevención.

En líneas generales, la correcta utilización de las HBPM en la profilaxis de la ETEV depende de una ponderación adecuada entre los factores de riesgo tromboembólicos y las posibles complicaciones hemorrágicas. Un metanálisis en el que se evalúan ensayos clínicos sobre profilaxis en pacientes médicos estima que es posible una reducción relativa del 56% en TVP y del 58% en TEP con el empleo de diferentes heparinas, sin que conlleve un incremento significativo en el desarrollo de hemorragias graves, que sería el principal perjuicio de esta intervención¹¹. En pacientes quirúrgicos, la profilaxis tromboembólica con HBPM está más

desarrollada que en los pacientes médicos; sin embargo la naturaleza silente de la ETEV unida a las estancias hospitalarias más cortas de estos pacientes, hacen que la magnitud actual de la incidencia de ETEV pase más desapercibida que antes para los cirujanos. Al mismo tiempo es muy posible que los pacientes hospitalizados tengan un mayor riesgo que los estudiados en el pasado por su edad más avanzada, la mayor prevalencia de cáncer y de tratamiento antineoplásico intensivo, los procedimientos quirúrgicos más amplios y la prolongación de las estancias en las unidades de cuidados intensivos.

A la vista de todas estas apreciaciones, conocer si las HBPM se utilizan de una forma eficiente y racional en la profilaxis de la ETEV, constituye un tema de gran interés. Por ello se planteó este estudio, cuyo objetivo principal fue conocer la **prevalencia de prescripción** de profilaxis tromboembólica con HBPM en pacientes médicos y quirúrgicos del hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva, y **describir dicho tratamiento**.

Los objetivos secundarios han sido los siguientes:

- Conocer la **adecuación de la prescripción de HBPM al riesgo tromboembólico**, detectando un posible sobreuso y/o infrauso de profilaxis.
- Determinar si las **dosis empleadas han sido adecuadas** al riesgo tromboembólico del paciente, detectando posibles infradosificaciones y/o sobredosificaciones.
- A la vista de los resultados, **diseñar una estrategia de intervención** que permitiera mejorar la prescripción de las HBPM.

METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio de prevalencia en el hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva mediante un corte transversal. Se ha tratado de un estudio de indicación-prescripción en el que se seleccionaron todos los pacientes ingresados el día 30/11/2004, que estaban a riesgo de desarrollar ETEV, y se describió la utilización de HBPM u otros métodos profilácticos.

El hospital Juan Ramón Jiménez es un hospital de especialidades, cabecera de provincia, grupo II en la clasificación del SAS y grupo III en la clasificación del INSALUD. Tiene 553 camas y ofrece asistencia especializada al área sanitaria centro-oeste de Huelva, con una población de 245.988 habitantes. Asimismo, es el hospital de referencia para las otras dos áreas sanitarias de Huelva, el área sureste-suroeste que cubre el hospital Infanta Elena y el área norte que cubre el hospital de Riotinto, extendiendo su radio de influencia a toda la provincia, con una población total de 461.306 habitantes. En 2003, el volumen de ingresos anuales ascendió a 21.204. La plantilla del hospital la integran 2.244 trabajadores, de los cuales el 15% (329), corresponden a la división médica. Tiene docencia MIR, con 102 residentes en formación especializada, y consta de las siguientes especialidades médicas y médico-quirúrgicas: Alergología, Anestesiología y Reanimación, Aparato Digestivo, Cardiología, Cirugía General, Cirugía Vascular y Angiología, Dermatología, Endocrinología, Ginecología, Hematología, Medicina Intensiva, Medicina Interna, Nefrología, Neumología, Neurocirugía, Neurología, Obstetricia, Oftalmología, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, ORL, Pediatría, Psiquiatría, Rehabilitación, Reumatología, Traumatología y Cirugía Ortopédica y Urología. Dispone de Unidades de Cuidados Intensivos neonatales y de adultos (polivalente y de cuidados coronarios).

2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

2.3 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con el programa Epiinfo versión 6, teniendo en cuenta los siguientes supuestos: prevalencia de prescripción de profilaxis con HBPM de al menos el 32%, precisión para detectar diferencias de al menos el 5% sobre la prevalencia real y un nivel de confianza del 95% (error alfa 5%). Estos supuestos requirieron un tamaño muestral de 335 pacientes.

La prevalencia de prescripción esperada propuesta fue el resultado de los datos publicados en otros estudios descriptivos previos:

- En un corte transversal realizado en 1994 en siete hospitales españoles, el 32% pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General recibieron tratamiento profiláctico con heparina¹⁵¹.
- En un corte transversal realizado en 1998 en el Hospital de Creteil (Francia) el 36% pacientes médicos y quirúrgicos recibieron tratamiento profiláctico con heparina¹⁵².
- En un trabajo de revisión de 2002 se presentaron los resultados de un corte transversal realizado por *College of Internal Medicine of Paris* (CIMOP) en 29 hospitales franceses, en el que un 32% de los pacientes médicos hospitalizados recibió profilaxis con HBPM. En este trabajo se comentaba que la cifra deseable de profilaxis con HBPM en pacientes médicos debería ser aproximadamente el 40%¹⁵³.
- En un corte transversal del año 2000 realizado en el Hospital Juan Ramón Jiménez, el 25% de los pacientes médicos y quirúrgicos recibió profilaxis con HBPM y el 36% recibió profilaxis o tratamiento con HBPM¹⁵⁴.

- En un corte transversal realizado en 2003 en servicios de UCI de hospitales franceses y canadienses el 63.9% de los pacientes médicos de UCI recibió tratamiento profiláctico con heparina¹³⁹. Como ya se comentó con anterioridad, este tipo de pacientes tiene un riesgo superior de tromboembolismo, por lo que la prevalencia de utilización es superior.

2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes ingresados en el hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva que se encuentran a riesgo de desarrollar ETEV, de los servicios de Medicina Interna, Neumología, Neurología, Digestivo, Cardiología, Oncología, Hematología, Nefrología, Cirugía General, Ginecología, Cirugía Vascular, Traumatología, Urología, ORL, Oftalmología, Neurocirugía y UCI polivalente. Estos servicios engloban el 77% (425) de las camas del hospital.

2.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en tratamiento de procesos tromboembólicos: reciben en el momento del corte tratamiento con HNF o HBPM a dosis terapéuticas.
- Pacientes anticoagulados.
- Pacientes de los servicios de UCI pediátrica y coronaria, Obstetricia, Pediatría y Psiquiatría por no disponer de sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias y no necesitar profilaxis de ETEV de forma habitual.

3. VARIABLES DEL ESTUDIO

3.3 VARIABLE PRINCIPAL

Prevalencia de prescripción de profilaxis tromboembólica con HBPM: proporción de la población estudiada que se encuentra en tratamiento profiláctico con HBPM¹.

3.4 VARIABLES SECUNDARIAS

3.4.1 VARIABLES DE DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON HBPM

- **Variables demográficas:**
 - **Número de historia clínica.**
 - **Edad** (expresada en años en el momento del corte).
 - **Género.**
 - **Servicio médico.**
- **Otras medidas profilácticas:** variable cualitativa con dos categorías (medidas físicas y antiagregantes plaquetarios).
- **Contraindicación o no para el empleo de HBPM:** cualitativa con las siguientes categorías:
 - Alergia a heparina.
 - Trombopenia (<150000 plaquetas/mm³).
 - Hemorragia reciente.
 - Úlcera gastroduodenal activa.
 - Trastorno de la coagulación.
 - Endocarditis bacteriana aguda.

¹La HBPM empleada es la enoxaparina, que es la única incluida en la guía farmacoterapéutica del hospital Juan Ramón Jiménez.

- Traumatismos o cirugía reciente ocular o del SNC.
 - HTA descontrolada ≥ 3 días (PAS > 20 mm Hg, PAD > 12 mm Hg).
 - Función renal: aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min ó creatinina mayor o igual a 1.5 mg/dL.
- **Duración del tratamiento con HBPM:** variable cuantitativa continua expresada en días.
 - **Duración del tratamiento con HBPM al alta hospitalaria:** variable cuantitativa continua expresada en días.
 - **Motivo de finalización del tratamiento con HBPM:** variable cualitativa con dos categorías (fin de la profilaxis u otro motivo que no permitiera finalizar la profilaxis).
 - **Seguridad de la profilaxis:** variable cualitativa con tres categorías (hemorragia, trombopenia, otras).

Solamente en pacientes quirúrgicos se valoraron además las siguientes variables:

- **Tipo de intervención quirúrgica:** variable cualitativa.
- **Tipo de anestesia:** variable cualitativa de tres categorías (general, local y loco-regional continua o única).
- **Duración de la intervención:** variable cuantitativa continua expresada en minutos.
- **Momento de administración de la 1ª dosis de HBPM respecto a la hora de la anestesia:** variable cualitativa con tres categorías (12 ó más horas antes de la intervención, menos de 12 horas antes de la intervención, después de la intervención).

En caso de anestesia epidural continua se midieron también las siguientes variables:

- **Tiempo transcurrido** entre administración de la primera dosis de HBPM y la inserción del catéter.

- **Tiempo transcurrido** entre la retirada del catéter y la administración de la siguiente dosis de HBPM.

3.4.2 VARIABLES DE ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON HBPM

Para evaluar la adecuación del tratamiento con HBPM se tuvieron en cuenta dos variables: el riesgo tromboembólico y la dosis empleada.

El **riesgo tromboembólico, medido como variable categórica**, se clasificó en “*bajo*”, “*moderado*” o “*alto*”, en función de los factores de riesgo presentes y teniendo en cuenta las categorías establecidas para los distintos tipos de pacientes, que figuran en los impresos de recogida de datos (**Anexo 2**).

La **dosificación de HBPM empleada, también recogida como variable cualitativa**, se clasificó en “*no HBPM*” (paciente que no recibe ninguna dosis de HBPM), “*dosis estándar*” (correspondiente a enoxaparina 20 mg), “*dosis alta*” (correspondiente a enoxaparina 40 mg) y “*dosis muy alta*” (correspondiente a enoxaparina 60 mg)².

Teóricamente, los pacientes que presentan un riesgo tromboembólico “*alto*” deben recibir una dosis de HBPM “*alta*”, los de riesgo tromboembólico “*moderado*” una dosis de HBPM “*estándar*” y los de riesgo tromboembólico “*bajo*” no deben recibir profilaxis con HBPM. Estas combinaciones de riesgo y dosificación podrían definirse como “*adecuadas*”. Por ello hemos establecido una variable sintética, un constructo, para evaluar la **adecuación de la prescripción de HBPM al riesgo tromboembólico**, y se han definido tres categorías, como se indica en la **Figura 2**:

² A efectos de análisis de resultados la “*dosis muy alta*” se consideró “*dosis alta*”.

- “*Infrauso*” (color rojo): pacientes con riesgo tromboembólico “*alto*” o “*moderado*” a los que no se les prescribió HBPM.
- “*Sobreuso*” (color rojo): pacientes con riesgo tromboembólico “*bajo*” a los que se les prescribió HBPM.
- “*Uso adecuado*” (colores verde y amarillo): pacientes con riesgo tromboembólico “*moderado*” o “*alto*” a los que se les prescribió HBPM, y pacientes con riesgo tromboembólico “*bajo*” a los que no se les prescribió HBPM.

Asimismo, con el fin de evaluar la corrección de la dosificación empleada, se ha elaborado otra variable sintética, a la que denominamos **adecuación de la dosis empleada al riesgo tromboembólico**, también con tres categorías excluyentes, que están reflejadas en la **Figura 2**:

- “*Dosis adecuada*” (color verde): pacientes con riesgo tromboembólico “*alto*” o “*moderado*” a los que se les prescribió una dosis de HBPM “*alta*” o “*estándar*” respectivamente y pacientes con riesgo tromboembólico “*bajo*” a los que no se les prescribió HBPM.
- “*Infradosificación*” (color amarillo): pacientes con riesgo tromboembólico “*alto*” a los que se les prescribió una dosis de HBPM “*estándar*”.
- “*Sobredosificación*” (color amarillo): pacientes con riesgo tromboembólico “*moderado*” a los que se les prescribió una dosis de HBPM “*alta*”.

Figura 2. Adecuación de la prescripción y la posología al riesgo tromboembólico

		DOSIFICACIÓN HBPM		
		NO HBPM	ESTÁNDAR	ALTA
RIESGO TROMBOEMBÓLICO	BAJO	DOSIS ADECUADA (USO ADECUADO)	SOBREUSO	SOBREUSO
	MODERADO	INFRAUSO	DOSIS ADECUADA (USO ADECUADO)	SOBREDOSIFICACIÓN (USO ADECUADO)
	ALTO	INFRAUSO	INFRADOSIFICACIÓN (USO ADECUADO)	DOSIS ADECUADA (USO ADECUADO)

4. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Las principales fuentes de información para la recogida de datos fueron la historia clínica del paciente, los datos procedentes del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias del Servicio de Farmacia y los del Servicio de Admisión del hospital. Cuando se necesitó alguna aclaración, se recurrió al facultativo responsable del paciente, al personal de enfermería o al propio paciente. La recogida de datos la realizaron cinco investigadores: un médico de Medicina Interna, un médico de Digestivo, un médico de Cirugía General y dos farmacéuticos, previamente entrenados para unificar criterios.

Se ha sistematizado el proceso con el diseño de cinco impresos de recogida de datos correspondientes a los siguientes grupos de pacientes: Cirugía General, Traumatología y Cirugía Ortopédica, otras cirugías, pacientes médicos y pacientes de UCI médicos. Estos impresos contenían las variables del estudio con sus correspondientes categorías en forma de ítems y se sometieron a un pilotaje previo antes de su validación definitiva (**Anexo 2**). Todo ello contribuyó a la disminución de la variabilidad asociada a la recogida de datos, ya que todos los investigadores tuvieron en cuenta las mismas circunstancias para la valoración del riesgo de los pacientes y el empleo de HBPM.

Para el procesamiento de la información se diseñó una base de datos con Microsoft Access 2002®.

El análisis estadístico se realizó con el paquete de software SPSS-Windows versión 12.0. Se realizó una estadística descriptiva de todas las variables del estudio, globalmente y por tipo de paciente. Respecto a las variables cuantitativas se indicó el número de casos, media e intervalo de confianza. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia absoluta, porcentajes y se estimó también el intervalo de confianza del 95%.

La asociación entre dos variables cualitativas se estudió mediante la prueba de X^2 de Pearson, siempre que se cumplieran las condiciones de aplicación.

El análisis de las variables cuantitativas en los diferentes grupos se hizo mediante análisis de la varianza (ANOVA) o con el test de la T de Student (si solo eran dos grupos), siempre que se cumpliesen las condiciones de aplicación.

Otra forma de valorar la adecuación de la prescripción de HBPM al riesgo tromboembólico ha sido el cálculo de una probabilidad condicional, concretamente, la probabilidad de que un individuo hubiera tenido una correcta valoración del riesgo tromboembólico concordante con la dosis de HBPM administrada.

Para la determinación de las variables asociadas al empleo de HBPM se realizó una regresión logística múltiple utilizando el método “introducir” (variables) del programa SPSS. Como criterio de entrada en el modelo se consideró una $p < 0.05$ y de salida una $p > 0.10$. Entre uno y otro la decisión se tomaba si la variable introducida mejoraba las estimaciones (modificación del coeficiente, disminución del error estándar o de la amplitud del intervalo de confianza).

RESULTADOS

1. PREVALENCIA Y DESCRIPCIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO

El día del corte se encontraban ingresados 404 pacientes en los servicios del estudio (índice de ocupación del 95.1%). Se excluyeron 56 pacientes por estar en tratamiento de procesos tromboembólicos o anticoagulados, resultando una muestra de 348 pacientes. Como no se pudieron recuperar las historias clínicas de 3 pacientes, la muestra final del estudio se redujo a 345 pacientes.

Las características generales de la población de estudio se recogen en la

Tabla 9.

Tabla 9. Características generales		
Característica	N (%)	IC ¹
Edad	61.7 ²	59.9-63.5
Sexo		
Hombres	212 (61.4%)	56.1-66.6
Mujeres	133 (38.6%)	33.4-43.9
Pacientes médicos ³	205 (59.4%)	54.0-64.6
Cardiología	7 (3.4%)	
Cirugía Vasculard	3 (1.5%)	
Digestivo	16 (7.8)	
Ginecología	2 (1%)	
Hematología	14 (6.8%)	
Medicina Interna	72 (35.1)	
Nefrología	16 (7.8%)	
Neumología	19 (9.3%)	
Neurología	23 (11.2%)	
Oncología	12 (5.9%)	
ORL	3 (1.5%)	
Traumatología	1 (0.5%)	
UCI ⁴	10 (4.9%)	
Urología	7 (3.4%)	
Pacientes quirúrgicos	140 (40.6%)	35.4-46.0
Cirugía General	37 (26.4%)	
Cirugía Vasculard	7 (5%)	
Ginecología	13 (9.3%)	
Nefrología ⁵	1 (0.7%)	
Neurocirugía	2 (1.4%)	
Oftalmología	3 (2.1%)	
ORL	15 (10.7%)	
Traumatología	46 (32.9%)	
Urología	16 (11.4%)	

¹Intervalo de confianza al 95%. ²Edad media. ³Se incluyen pacientes de servicios quirúrgicos ingresados por patología médica y los de UCI. ⁴Se incluyen 2 pacientes politraumatizados. ⁵Se incluye un paciente médico operado.

No hubo diferencias significativas en la distribución de la variable **edad** según el sexo ($p=0.331$) (**Figura 3**). Tampoco se detectaron diferencias de edad entre los distintos grupos de pacientes según su procedencia ($p=0.761$) (servicios médicos, Cirugía General, Traumatología, otras cirugías y UCI) (**Figura 4**).

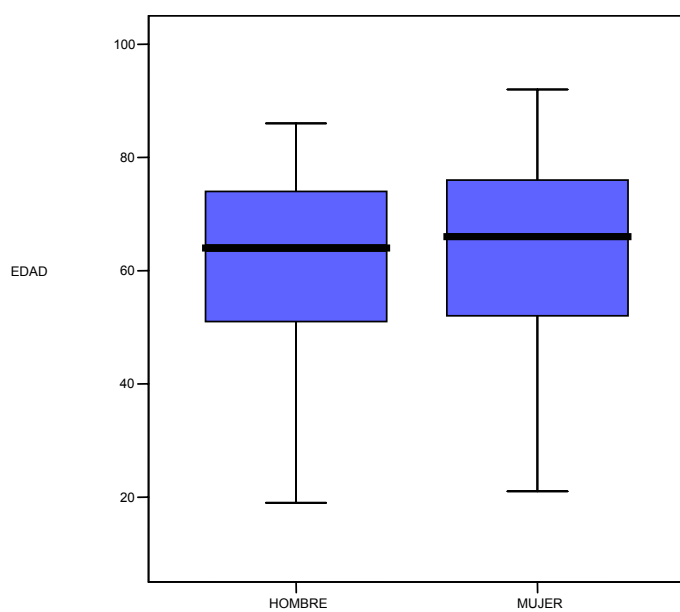


Figura 3. Diagrama de cajas de la edad según el sexo.

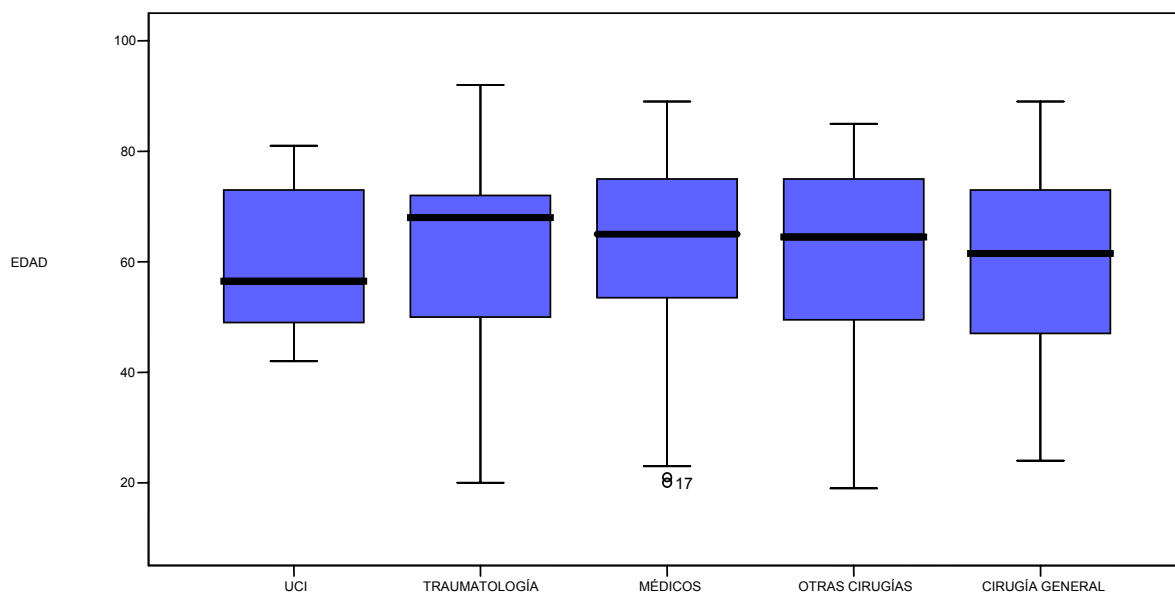


Figura 4. Diagrama de cajas de la edad según el grupo de pacientes.

De los 345 pacientes estudiados, 154 recibieron profilaxis con HBPM, lo que supuso una **prevalencia de prescripción del 44.6%** (IC 95%, 39.3-50.1). De todas las prescripciones, el 33.8% correspondieron a pacientes médicos y el 66.2% a pacientes quirúrgicos. En lo que a otras medidas de profilaxis tromboembólica se refiere, el vendaje compresivo de miembros inferiores se utilizó en el 4.3% de los pacientes. Los fármacos antiagregantes plaquetarios se emplearon en un 18.3% de pacientes. De ellos, el 31.2% recibió a su vez HBPM.

Respecto a las posibles contraindicaciones para el empleo de HBPM, el 16.2% de los pacientes tuvo al menos una. En la **Tabla 10** se muestran detalladamente.

Contraindicación ¹	N (%)
Creatinina \geq 1.5 mg/dL	23 (6.7%)
Trombopenia	16 (4.6%)
Hemorragia reciente	16 (4.6%)
Úlcera gastroduodenal activa	2 (0.6%)
Trastorno de la coagulación	4 (1.2%)
HTA descontrolada \geq 3 días	1 (0.3%)

¹Un mismo paciente puede tener más de una contraindicación

De los 56 pacientes con contraindicaciones, el 71.4% tenía un riesgo tromboembólico moderado-alto, que hubiera requerido el empleo de HBPM. De todos ellos recibieron dosis profilácticas el 25%. Sólo en 3 pacientes con niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dL se empleó HBPM. De los 16 pacientes con hemorragia reciente, siete recibieron profilaxis con HBPM. La trombopenia se detectó en 9 pacientes de Hematología, en ninguno de los cuales se utilizó HBPM.

La duración media de la profilaxis con HBPM fue de 20.3 días (IC95%, 16.9-23.6). Todos los pacientes completaron el periodo de profilaxis

previsto, excepto ocho que fallecieron y seis que pasaron a dosis de tratamiento por desarrollar un evento tromboembólico.

Sólo dos de los pacientes que recibieron profilaxis con HBPM desarrollaron alguna reacción adversa. En ambos casos se trató de una hemorragia digestiva; una en un varón de 73 años al que se le implantó una prótesis de rodilla y recibía tratamiento concomitante con AINE, y otra en una mujer de 80 años con una infección respiratoria grave, que además recibía tratamiento antiagregante con AAS. La puntuación obtenida tras aplicar el algoritmo de Naranjo¹⁵⁵ para establecer la relación de causalidad entre la reacción adversa y el empleo de HBPM, fue cuatro en ambos casos (escala de 1 a 13 puntos), que se corresponde con una reacción adversa posible (**Anexo 3**); aplicando el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia la puntuación obtenida en ambos pacientes fue dos (escala de 1 a 10 puntos), que se corresponde con una reacción adversa condicional (**Anexo 3**).

2. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO

La valoración del riesgo tromboembólico y las dosificaciones empleadas se recogen en la **Tabla 11**.

Riesgo tromboembólico	Dosificación empleada			Total
	No HBPM	Dosis estándar	Dosis alta	
Bajo	136	3	26	165
% riesgo	82.4%	1.8%	15.8%	100.0%
% tipo dosificación	71.2%	9.7%	21.1%	47.8%
Moderado	18	16	9	43
% riesgo	41.9%	37.2%	20.9%	100.0%
% tipo dosificación	9.4%	51.6%	7.3%	12.5%
Alto	37	12	88	137
% riesgo	27.0%	8.8%	64.2%	100.0%
% tipo dosificación	19.4%	38.7%	71.5%	39.7%
Total	191	31	123	345
% riesgo	55.4%	9.0%	35.7%	100.0%
% tipo dosificación	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Las casillas en negrita son los pacientes correctamente tratados según el riesgo valorado

Al analizar la correspondencia entre el grado de riesgo tromboembólico de cada paciente y la HBPM prescrita, se observó que en el 69.6% de los pacientes la decisión de tratar o no con la dosis adecuada de HBPM fue acertada; en el 29.4% restante la decisión no fue adecuada al riesgo tromboembólico valorado, detectándose sobreuso, infrauso, sobredosificación o infradosificación, como se detalla en la **Tabla 12**.

Adecuación	N (%)	IC ¹
Infrauso ²	55 (15.9%)	12.2-20.2
Sobreuso ³	29 (8.4%)	5.7-11.8
Uso adecuado ⁴	261 (75.7%)	70.7-80.1
- Dosis adecuada ⁵	240 (69.6%)	
- Infradosificación ⁶	12 (3.5%)	
- Sobredosificación ⁷	9 (2.6%)	

¹Intervalo de confianza al 95%.

²Infrauso: pacientes con riesgo tromboembólico alto o moderado a los que no se les prescribió HBPM.

³Sobreuso: pacientes con riesgo tromboembólico bajo a los que se les prescribió HBPM.

⁴Uso adecuado: pacientes con riesgo tromboembólico moderado o alto a los que se les prescribió HBPM, y pacientes con riesgo tromboembólico bajo a los que no se les prescribió HBPM.

⁵Dosis adecuada: pacientes con riesgo tromboembólico alto o moderado a los que se les prescribió una dosis de HBPM alta o estándar respectivamente y pacientes con riesgo tromboembólico bajo a los que no se les prescribió HBPM.

⁶Infradosificación: pacientes con riesgo tromboembólico alto a los que se les prescribió una dosis de HBPM estándar.

⁷Sobredosificación: pacientes con riesgo tromboembólico moderado a los que se les prescribió una dosis de HBPM alta.

El test de X^2 utilizado en la comparación de las variables riesgo tromboembólico y tipo de dosificación empleada (**Tabla 11**) reveló que existía asociación entre ellas ($p < 0.01$); dicha asociación era más débil en los pacientes de riesgo moderado.

Se calculó la probabilidad de que un individuo hubiera tenido una correcta valoración del riesgo tromboembólico concordante con la dosis de HBPM administrada. Resultó que un 71.5% de los pacientes que recibieron una “dosis alta” fue valorado con un “riesgo alto”, el 51.6% de los pacientes que recibieron una “dosis estándar” fue valorado con un

“riesgo moderado” y el 71.2% de los pacientes que no recibieron ninguna dosis profiláctica de HBPM, fue valorado con un “riesgo bajo”.

De acuerdo con la valoración del riesgo realizada el 52.2% de los pacientes deberían haber recibido profilaxis con HBPM a dosis moderada o alta, correspondientes a los pacientes con riesgo moderado y alto respectivamente. De todos ellos sólo se ha hecho en el 69.4%; en el 30.6% restante se ha detectado infrauso. Al mismo tiempo de los 165 pacientes que no deberían haber recibido ninguna dosis de HBPM, en el 82.4% no se ha hecho y en el 17.6% restante se ha detectado sobreuso (**Tabla 11**).

Se comprobó que había asociación entre las variables adecuación de la prescripción y existencia de contraindicaciones para el empleo de HBPM ($p<0.01$), detectándose contraindicaciones en un 52.7% de los pacientes con infrauso (**Tabla 13**). También se encontró asociación entre el empleo de HBPM y la existencia de contraindicaciones ($p<0.01$), detectándose que el 91.6% de los pacientes en los que se emplean HBPM no tenían contraindicaciones de uso (**Tabla 14**).

Tabla 13. Distribución de pacientes según la existencia de contraindicaciones para el empleo de HBPM y la adecuación de la prescripción

Adecuación de la prescripción	Contraindicaciones		
	No	Si	Total
Uso adecuado ¹	237	24	261
% de adecuación	90.8%	9.2%	100.0%
Infrauso	26	29	55
% de adecuación	47.3%	52.7%	100.0%
Sobreuso	26	3	29
% de adecuación	89.7%	10.3%	100.0%
Total	289	56	345
% de adecuación	83.8%	16.2%	100.0%

¹Incluye a los pacientes con dosificación adecuada, infradosificación y sobredosificación.

Tabla 14. Distribución de pacientes según la existencia de contraindicaciones para el empleo de HBPM y el empleo de HBPM

Empleo de HBPM	Contraindicaciones		
	No	Sí	Total
No	148	43	191
% empleo	77.5%	22.5%	100%
Sí	141	13	154
% empleo	91.6%	8.4%	100%
Total	289	56	345
% empleo	83.8%	16.2%	100%

Asimismo se analizaron los factores de riesgo tromboembólico de los pacientes con la adecuación de la prescripción, encontrándose asociación con la existencia de neoplasia y la de infección aguda grave ($p < 0.01$ en ambos casos) y una tendencia a la significación en la asociación con la edad ($p = 0.062$). De los 55 pacientes con infrauso, el 54.5% tenía alguna neoplasia y el 50.9% una infección aguda grave. Asimismo, de los 29 pacientes con sobreuso el 75.9% era mayor de 60 años y en casos aislados se detectaron factores de riesgo adicionales relevantes (**Tablas 15, 16, y 17**).

Tabla 15. Distribución de los pacientes según la existencia de neoplasia y la adecuación de la prescripción

Adecuación de la prescripción	Neoplasia		
	No	Sí	Total
Uso adecuado ¹	225	36	261
% de adecuación	86.2%	13.8%	100.0%
Infrauso	25	30	55
% de adecuación	45.5%	54.5%	100.0%
Sobreuso	26	3	29
% de adecuación	89.7%	10.3%	100.0%
Total	276	69	345
% de adecuación	80.0%	20.0%	100.0%

¹Incluye a los pacientes con dosificación adecuada, infradosificación y sobredosificación.

Tabla 16. Distribución de los pacientes según la existencia de infección aguda grave y la adecuación de la prescripción

Adecuación de la prescripción	Infección		
	No	Sí	Total
Uso adecuado ¹	236	25	261
% de adecuación	90.4%	9.6%	100.0%
Infrauso	27	28	55
% de adecuación	49.1%	50.9%	100.0%
Sobreuso	24	5	29
% de adecuación	82.8%	17.2%	100.0%
Total	287	58	345
% de adecuación	83.2%	16.8%	100.0%

¹Incluye a los pacientes con dosificación adecuada, infradosificación y sobredosificación.

Tabla 17. Distribución de los pacientes según la edad y la adecuación de la prescripción

Adecuación de la prescripción	EDAD>60		
	No	Sí	Total
Uso adecuado ¹	111	150	261
% de adecuación	42.5%	57.5%	100.0%
Infrauso	17	38	55
% de adecuación	30.9%	69.1%	100.0%
Sobreuso	7	22	29
% de adecuación	24.1%	75.9%	100.0%
Total	189	156	345
% de adecuación	54.8%	45.2%	100.0%

¹Incluye a los pacientes con dosificación adecuada, infradosificación y sobredosificación.

Se encontró asociación entre las variables adecuación de la prescripción y dosis con el tipo de paciente ($p < 0.01$), detectándose un uso adecuado mayor en pacientes quirúrgicos que en pacientes médicos (**Tabla 18**). En el 63.9% de los pacientes médicos la decisión de tratar con la dosis adecuada de HBPM o no tratar, fue correcta; esta cifra alcanzó el 67.8% al incluir la sobredosificación y la infradosificación dentro del uso adecuado. En el 77.9% de los pacientes quirúrgicos la decisión de tratar

con la dosis adecuada de HBPM o no tratar, fue correcta; esta cifra alcanzó el 87.1% al incluir la sobredosificación y la infradosificación dentro del uso adecuado. La infradosificación fue más habitual en los pacientes quirúrgicos y el infrauso y el sobreuso en los pacientes médicos.

Tabla 18. Distribución de pacientes según tipo y adecuación de la prescripción y la dosis

Tipo paciente	Adecuación de la prescripción y dosis					Total
	Infra-dosificación	Infrauso	Dosis adecuada	Sobre-dosificación	Sobreuso	
Medicos ¹	2	42	131	6	24	205
% pacientes	1.0%	20.5%	63.9%	2.9%	11.7%	100.0%
Quirúrgicos	10	13	109	3	5	140
% pacientes	7.1%	9.3%	77.9%	2.1%	3.6%	100.0%
Total	12	55	240	9	29	345
% pacientes	3.5%	15.9%	69.6%	2.6%	8.4%	100.0%

¹Se incluyen los pacientes de UCI.

Las dosis profilácticas iniciales se mantuvieron constantes durante todo el periodo de tratamiento excepto en el 10.4% de los 154 pacientes que recibieron HBPM.

3. ANÁLISIS POR GRUPO DE PACIENTES

3.1 PACIENTES MÉDICOS

Las características generales de los 195 pacientes médicos se muestran en la **Tabla 19**.

Característica	N (%)	IC ¹
Edad ²	62.75	60.5-65.0
Sexo		
Hombres	124 (63.6%)	56.4-70.3
Mujeres	71 (36.4%)	22.6-43.6
Factores de riesgo		
Edad>60	119 (61%)	
Obesidad (IMC>28)	45 (23.1%)	
Neoplasia	44 (22.6%)	
Infección aguda grave	43 (22.1%)	
IRC-síndrome nefrótico	22 (11.3%)	
Encamamiento >4 días	20 (10.3%)	
Catéter venoso central	19 (9.7%)	
Quimioterapia	15 (7.7%)	
Tabaquismo (>30 cig/día)	12 (6.2%)	
EPOC descompensado	10 (5.1%)	
Paresia importante MMII como secuela	6 (3.1%)	
ICC	6 (3.1%)	
ETEV previa	4 (2.1%)	
AVCA con plejía MMII	3 (1.5%)	
Fármacos ³	2 (1%)	
Trombofilia	1 (0.5%)	

¹Intervalo de confianza al 95%.

²Edad media

³Tamoxifeno, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos orales.

En relación a los factores de riesgo para el desarrollo de ETEV, el 53.3 % presentaba dos o más y el 26.7% tres o más (**Figura 5**).

¹Intervalo de confianza al 95%.

²Edad media

³Tamoxifeno, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos orales.

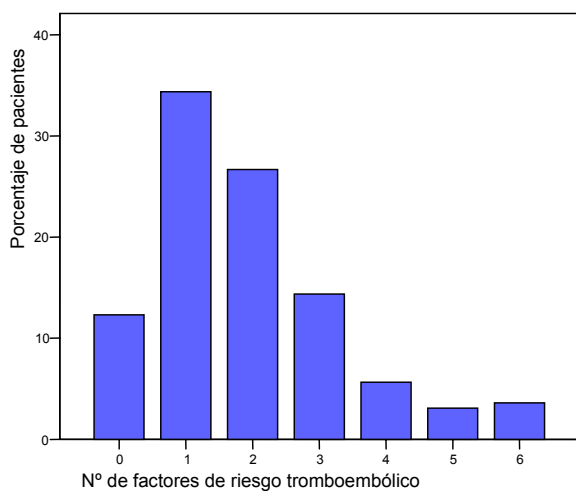


Figura 5. Factores de riesgo tromboembólico de los pacientes médicos

En el análisis multivariante realizado, las siguientes variables se asociaron al empleo de profilaxis tromboembólica: edad mayor de 60 años, encamamiento y EPOC descompensado. No se encontró relación entre el empleo de profilaxis tromboembólica y la existencia de neoplasia o infección aguda grave (**Tabla 20**).

Factor	OR ¹	IC ²
Edad>60	2.3	1.0-5.3
Encamamiento >4 días	10.9	3.7-31.7
EPOC descompensado	5.4	1.3-22.3

¹Odds ratio ajustada

²Intervalo de confianza al 95%.

De los 195 pacientes médicos el 22.6% (IC 95%, 16.9-29.1) recibió profilaxis con HBPM. La valoración del riesgo tromboembólico y las dosificaciones empleadas se recogen en la **Tabla 21**.

Riesgo tromboembólico	Dosificación empleada			Total
	No HBPM	Dosis estándar	Dosis alta	
Bajo % riesgo	111 82.2%	0 0%	24 17.8%	135 100%
Moderado % riesgo	10 55.6%	2 11.1%	6 33.3%	18 100%
Alto % riesgo	30 71.4%	2 4.8%	10 23.8%	42 100%
Total % riesgo	151 77.4%	4 2.1%	40 20.5%	195 100%

Las casillas en negrita son los pacientes correctamente tratados según el riesgo valorado

Al analizar la correspondencia entre el grado de riesgo de cada paciente y la HBPM prescrita, se observó que en el 63.1% la decisión de tratar o no con la dosis adecuada de HBPM fue acertada, en el 36.9% restante la decisión no fue adecuada al riesgo tromboembólico valorado, detectándose sobreuso, infrauso, sobredosificación o infradosificación, como se detalla en la **Tabla 22**.

Adecuación	N (%)	IC ¹
Infrauso ²	40 (20.5%)	15.1-26.9
Sobreuso ³	24 (12.3%)	8.1-17.8
Uso adecuado ⁴	131 (67.2%)	60.1-73.7
- Dosis adecuada ⁵	123 (63.1%)	
- Infradosificación ⁶	2 (1.0%)	
- Sobredosificación ⁷	6 (3.1%)	

¹Intervalo de confianza al 95%.

²Infrauso: pacientes con riesgo tromboembólico alto o moderado a los que no se les prescribió HBPM.

³Sobreuso: pacientes con riesgo tromboembólico bajo a los que se les prescribió HBPM.

⁴Uso adecuado: pacientes con riesgo tromboembólico moderado o alto a los que se les prescribió HBPM, y pacientes con riesgo tromboembólico bajo a los que no se les prescribió HBPM.

⁵Dosis adecuada: pacientes con riesgo tromboembólico alto o moderado a los que se les prescribió una dosis de HBPM alta o estándar respectivamente y pacientes con riesgo tromboembólico bajo a los que no se les prescribió HBPM.

⁶Infradosificación: pacientes con riesgo tromboembólico alto a los que se les prescribió una dosis de HBPM moderada.

⁷Sobredosificación: pacientes con riesgo tromboembólico moderado a los que se les prescribió una dosis de HBPM alta.

De acuerdo con la valoración del riesgo realizada el 30.8% de los pacientes debería haber recibido profilaxis con HBPM a dosis moderada o alta, correspondientes a los pacientes con riesgo moderado y alto respectivamente. De todos ellos sólo se ha hecho en el 33.3%. En el 66.7% restante se ha detectado infrauso.

Al mismo tiempo de los 135 pacientes que no deberían haber recibido ninguna dosis de HBPM, en el 82.2% no se ha hecho y en el 17.8% restante se ha detectado sobreuso (**Tabla 21**).

Se comprobó que había asociación entre las variables adecuación de la prescripción y existencia de contraindicaciones para el empleo de HBPM ($p < 0.01$), detectándose contraindicaciones en un 57.5% de los 40 pacientes con infrauso (**Tabla 23**).

Tabla 23. Distribución de pacientes según la existencia de contraindicaciones para el empleo de HBPM y la adecuación de la prescripción

Adecuación de la prescripción	Contraindicaciones		Total
	No	Sí	
Uso adecuado ¹	113	18	131
% de adecuación	86.3%	13.7%	100.0%
Infrauso	17	23	40
% de adecuación	42.5%	57.5%	100.0%
Sobreuso	21	3	24
% de adecuación	87.5%	12.5%	100.0%
Total	151	44	195
% de adecuación	77.4%	22.6%	100.0%

¹Incluye a los pacientes con dosificación adecuada, infradosificación y sobredosificación.

La duración media del tratamiento fue de 18.3 días (IC 95%, 10.7-25.9) y ningún paciente continuó la profilaxis al alta.

3.2 PACIENTES QUIRÚRGICOS

3.2.1 CIRUGÍA GENERAL

En la **Tabla 24** se recogen las características generales de los de los 38 pacientes de Cirugía General.

Tabla 24. Pacientes de Cirugía General		
Característica	N (%)	IC ¹
Sexo		
Hombres	24 (63.2%)	46.0-78.2
Mujeres	14 (36.8%)	21.8-54.0
Tipo de cirugía		
Mayor	25 (65.8%)	48.6-80.4
Menor	13 (34.2%)	19.6-50.2
Procedimientos mayores		
Colecistectomía	8	
Resección de colon	5	
Eventroplastia	4	
Gastrectomía	4	
Mastectomía	3	
Tiroidectomía	1	
Duración intervención ²	94.4	(72.3-116.5)
Edad		
Media	60.7	(55.3-66.0)
<40 años	3	
40-60 años	14	
>60 años	21	
Tipo de anestesia		
Espinal única	16	
General	20	
Local	1	
Epidural continua	1	
Factores de riesgo adicionales ³		
0	18	
1	10	
>1	10	
Obesidad (IMC>28)	10	
Neoplasia	10	
Infección aguda grave	1	
IRC-síndrome nefrótico	3	
Encamamiento >4 días	3	
Catéter venoso central	4	
Quimioterapia	1	
Tabaquismo (>30 cig/día)	3	
EPOC descompensado	2	
ICC	1	

¹Intervalo de confianza al 95%.

²Duración media en minutos.

³No se incluye la edad.

Aunque todos excepto uno deberían haber recibido profilaxis tromboembólica con HBPM, solo se ha hecho en 32 pacientes, detectándose infrauso en cinco (**Tabla 25**). Sólo uno de ellos presentaba

contraindicaciones para el empleo de HBPM. Asimismo han recibido la dosis adecuada 21 pacientes, detectándose infradosificación en diez y sobredosificación en dos.

Tabla 25. Distribución de los pacientes de Cirugía General según la dosis empleada y el riesgo tromboembólico

Riesgo tromboembólico	Dosificación empleada			Total
	No HBPM	Dosis estándar	Dosis alta	
Bajo % riesgo	1 100%	0 0%	0 17.8%	1 100%
Moderado % riesgo	3 50.0%	1 16.7%	2 33.3%	6 100%
Alto % riesgo	2 6.5%	10 32.3%	19 61.3%	31 100%
Total % riesgo	6 15.8%	11 28.9%	21 55.3%	38 100%

Las casillas en negrita son los pacientes correctamente tratados según el riesgo valorado

En lo que a la combinación de las distintas medidas de profilaxis tromboembólica se refiere, en 11 pacientes se empleó vendaje de MMII además de HBPM. Fueron intervenidos de procedimientos mayores, generalmente colecistectomías laparoscópicas e intervenciones oncológicas de estómago y colon.

La duración media de la profilaxis fue de 9.7 días (IC 95%, 6.3-13.2) y ningún paciente continuó con la profilaxis al alta.

La mayoría de los pacientes recibió la primera dosis de HBPM 12 horas antes de la intervención quirúrgica y sólo en 12 pacientes se inició la profilaxis en el postoperatorio, seis de los cuales fueron intervenidos con carácter urgente.

3.2.2 TRAUMATOLOGÍA

En la **Tabla 26** se recogen las características generales de los pacientes de Traumatología.

Tabla 26. Pacientes de Traumatología		
Característica	N (%)	IC ¹
Sexo		
Hombres	25 (54.3%)	39.0-69.1
Mujeres	21 (45.7%)	30.9-61.0
Tipo de cirugía		
Artroplastia de rodilla	23	
Cadera	12	
Tibia	3	
Extremidades superiores	3	
Fémur	2	
Artroscopia de rodilla	1	
Politraumatismo ²	1	
Lesiones de ligamentos	1	
Duración intervención ³	97.8	84.1-111.6
Edad		
Media	59.9	54.0-65.8
<40 años	9	
≥40 años	37	
Tipo de anestesia		
Regional dosis única	41	
General	4	
Factores de riesgo adicionales ⁴		
0	41	
≥1	5	
Obesidad (IMC>28)	1	
Neoplasia	1	
Infección aguda grave	1	
ETEV previa	1	
Encamamiento >4 días	1	
Fármacos ⁵	1	
Tabaquismo (>30 cig/día)	1	
EPOC descompensado	1	

¹Intervalo de confianza al 95%.

²No intervenido

³Duración media en minutos

⁴No se incluye la edad

⁵Tamoxifeno, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos orales.

De los 46 pacientes de Traumatología, 42 pacientes recibieron profilaxis tromboembólica con HBPM. No se detectó ningún caso de infrauso, infradosificación ni sobredosificación, y solo se dio un caso de sobreuso. En 2 pacientes se ha empleado una dosis de riesgo muy alto correspondientes a 60 mg/24 horas.

En lo que a la combinación de las distintas medidas de profilaxis tromboembólica se refiere, en 2 pacientes se empleó el vendaje de MMII además de HBPM. Fueron intervenidos de procedimientos prótesis de rodilla y no presentaban factores de riesgo adicionales.

La duración media de la profilaxis fue de 35.9 días (IC 95%, 29.7-42.1), continuando el tratamiento al alta en todos los pacientes intervenidos de prótesis de rodilla y cirugía de cadera.

La mayoría de los pacientes recibió la primera dosis de HBPM 12 horas antes de la intervención quirúrgica y en sólo 14 pacientes se inició la profilaxis en el postoperatorio, cinco de los cuales fueron intervenidos con carácter urgente.

3.2.3 OTRAS CIRUGÍAS

En la **Tabla 27** se recogen las características generales del resto de los pacientes quirúrgicos.

Tabla 27. Pacientes de otras cirugías		
Característica	N (%)	IC ¹
Edad	60.6	56.0-65.2
Sexo		
Hombres	32 (57.1%)	43.2-70.3
Mujeres	24 (42.9%)	29.7-56.8
Urología	16	
≥2 factores de riesgo	9	
Anestesia espinal única	13	
Tipo de cirugía		
Abierta	9	
Transuretral o menor	7	
Duración cirugía ²	101.5	(62.9-140.2)
Duración profilaxis ³	10.5	(3.3-17.8)
Ginecología	13	
≥1 factor de riesgo	6	
Anestesia espinal única	7	
Tipo de cirugía		
Mayor maligna	2	
Mayor benigna	5	
Otras	6	
Duración cirugía ²	106.7	(74.8-138.5)
Duración profilaxis ³	7	(2.9-11.1)
Cirugía Vascular	7	
>2 factores de riesgo	7	
Anestesia espinal única	4	
Duración cirugía ²	76	(38.4-113.6)
Duración profilaxis ³	17.8	(1.3-34.3)
ORL	15	
Oftalmología	3	
Neurocirugía	2	

¹Intervalo de confianza al 95%.

²Duración media en minutos.

³Duración media en días.

De los 56 pacientes de otras cirugías 28 pacientes recibieron profilaxis tromboembólica con HBPM. En 44 pacientes el uso fue adecuado; se ha producido sobreuso en cuatro; se ha detectado infrauso en ocho, de los cuales tres tenían contraindicaciones para el empleo de HBPM. Corresponden a los siguientes servicios: infrauso (4 pacientes en ORL, 2 pacientes en Cirugía Vasculuar, 2 pacientes en Urología), sobreuso (2 pacientes en Ginecología y 2 pacientes en Urología). Han recibido la dosis adecuada 43 pacientes

La profilaxis se ha empleado mayoritariamente en intervenciones de Urología y Ginecología. Ningún paciente sometido a intervenciones de ORL y Oftalmología ha recibido profilaxis tromboembólica.

En lo que a la combinación de las distintas medidas de profilaxis tromboembólica se refiere, en 2 pacientes se empleó el vendaje de MMII además de HBPM. Fueron intervenidos de procedimientos de Ginecología y Neurocirugía y solo el segundo presentaba factores de riesgo adicionales.

La duración media de la profilaxis fue de 10.2 días (IC 95%, 6.2-14.2), no continuando ningún paciente con el tratamiento al alta.

La mayoría de los pacientes recibió la primera dosis de HBPM 12 horas antes de la intervención quirúrgica y en sólo 9 pacientes se inició la profilaxis en el postoperatorio, tres de los cuales fueron intervenidos con carácter urgente. El resto corresponden a Neurocirugía (2), Ginecología (3) y Cirugía Vasculuar (1).

3.2.4 ANESTESIA EPIDURAL CONTINUA

Sólo un paciente recibió anestesia en perfusión continua a través de un catéter epidural. Se trató de una mujer de 52 años a la que se le practicó

una nefrolitotomía percutánea. Recibió una dosis de HBPM la tarde previa a la intervención, implantándosele el catéter epidural a las 8:30 horas del día siguiente. Dicho catéter fue retirado tras la intervención, en la sala de reanimación. La siguiente dosis profiláctica de HBPM fue administrada a la misma hora que la tarde previa a la cirugía, cuando habían transcurrido 7 horas desde la retirada del catéter.

3.3 PACIENTES DE UCI

En la **Tabla 28** se recogen las características generales de los pacientes de UCI.

Tabla 28. Pacientes de UCI	
Característica	N
Edad ¹ (años)	59.5 (49.1-70.0)
Sexo	
Hombres	7
Mujeres	3
Tipo de paciente	
Médicos	8
Politraumatizados	2
Motivo de ingreso en UCI	
Fallo respiratorio	4
Fallo neurológico	2
Shock séptico	2
Traumatismos graves	2
Manipulaciones de UCI	
Ventilación mecánica	5
Fármacos sedantes	5
Relajantes musculares	0
Fármacos vasoactivos	4
Factores de riesgo adicionales	
2	1
3	4
4	2
5-7	3
Duración profilaxis ¹ (días)	25.6 (11.3-40.0)

¹Media e intervalo de confianza al 95%

Todos los pacientes de UCI deberían haber recibido profilaxis con dosis altas de HBPM, pero en dos no se utilizó por presentar una trombopenia severa que contraindicaba su empleo. Ningún paciente recibió otra medida de profilaxis tromboembólica.

DISCUSIÓN

1. PREVALENCIA DE PRESCRIPCIÓN

El estudio realizado ha permitido estimar una prevalencia puntual de prescripción de HBPM de 44.6%, con una estimación por intervalos entre el 39.3% y el 50.1%. A la vista de estos resultados, y aun situándonos en el límite inferior, la prevalencia de prescripción de HBPM como profilaxis de la ETEV fue superior a la de otras publicaciones.

Solo se ha localizado un trabajo con un diseño similar en nuestro país, realizado por el grupo para el estudio del tromboembolismo de la Sociedad Española de Farmacología Clínica¹⁵¹. Se trata de un corte transversal en 7 hospitales españoles, en el que el 32% de los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna y Cirugía General, recibían tratamiento profiláctico con HNF o HBPM. La gran limitación de este trabajo para establecer comparaciones, es que se realizó en el año 1994 y en los últimos 10 años se ha producido un notable desarrollo de la profilaxis tromboembólica que por sí solo justificaría las diferencias.

Hay también varios trabajos franceses que analizan la prevalencia de prescripción de profilaxis tromboembólica con HBPM. En un corte transversal realizado en 1998 en el *Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil* (Francia), el 36% de los pacientes médicos y quirúrgicos ingresados recibía tratamiento profiláctico con heparina¹⁵². En una auditoría terapéutica llevada a cabo en el *Centre Hospitalier de Meaux* (Francia) en el mismo año, el 21% de los pacientes ingresados recibía profilaxis con heparina en un primer corte transversal, y el 23% en un segundo corte, realizado tras la implantación de una guía terapéutica de profilaxis tromboembólica¹⁵⁶. Estos trabajos cuentan con la misma limitación temporal que el anterior, además de representar la práctica de un país distinto al nuestro.

En un corte transversal realizado en el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva en el año 2000, en los mismos servicios que el presente trabajo, el 25% de los pacientes médicos y quirúrgicos recibía profilaxis con HBPM y el 36% recibía profilaxis o tratamiento con HBPM¹⁵⁴. Aunque no se excluyeron entonces los pacientes en tratamiento de procesos tromboembólicos, la prevalencia de prescripción ha aumentado notablemente. Este hecho se confirma a través de los datos de consumo de medicamentos que proporciona el Servicio de Farmacia, a través el software de gestión de stocks de medicamentos. Según estos datos, el consumo dosis profilácticas de HBPM prácticamente se ha duplicado en los últimos 5 años. En la **Tabla 29** se detallan las principales características de los estudios de profilaxis antes mencionados.

Tabla 29. Estudios de profilaxis tromboembólica con diseño de corte transversal			
	A	B	C
Nº pacientes	939	334	550
% prescripción heparina	32	36	21/23
Servicios participantes	Medicina Interna Cirugía General	Todos los que generan estancias excepto Pediatría	Todos los que generan estancias excepto Pediatría
Año realización	1994	1998	1998 1999
Lugar realización	España	Francia	Francia
Multicéntrico	Sí	No	No
Tipo hospital/es	Regionales Especialidades Comarcales	General	General

A: Valles JA et al. Multicentre hospital drug utilization study on the prophylaxis of venous thromboembolism. The venous thromboembolism study group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. Br J Clin Pharmac 1994; 37(3): 255-259.

B: Callaert S et al. Evaluation of low molecular weight heparin prescription at the Centre Hospitalier Intercommunal de Creteil. Therapie 1998; 53 (6): 587-590.

C: Aouizerate P, Mabilia H, Perrot F, Guizard M et le Comité du Medicament du CHG de Meaux. Traitment prophylactique de la thrombose: audit sur la prescription des héparines. Therapie 1998; 53: 101-6.

Si se analizan los datos por grupo de pacientes, se puede comprobar que el empleo de HBPM está bastante menos desarrollado en servicios médicos que en quirúrgicos. En los pacientes médicos de nuestro estudio, la prevalencia de prescripción de HBPM detectada fue el 22.6%, aunque conforme a la valoración del riesgo realizada, debió ser el 30.8%. A pesar de ello coincide con la encontrada en otros estudios.

En Francia se publicaron en el año 2002 los resultados de un corte transversal realizado por el *College of Internal Medicine of Paris* (CIMOP) en 29 hospitales franceses, en el que un 32% de los pacientes médicos hospitalizados recibieron profilaxis con HBPM. Aunque el nivel de realización de tromboprofilaxis de dicho estudio era alto, los autores del mismo estimaban que la tromboprofilaxis era necesaria en el 40% de los pacientes médicos¹⁵³.

En otro estudio realizado por Rahim y cols. en dos hospitales de Ontario (Canadá), el 26% de los pacientes médicos recibió profilaxis con HBPM o HNF. Cuando se seleccionaron los pacientes de alto riesgo (según los autores aquellos que tenían al menos dos factores de riesgo tromboembólico) el nivel de profilaxis sólo alcanzó el 34%¹⁵⁷. En nuestro estudio sólo el 33.3% de los pacientes médicos de alto riesgo recibió tromboprofilaxis con HBPM. Estos resultados también coinciden con otros trabajos en los que sólo 1/3 de los pacientes médicos de alto riesgo tromboembólico recibió profilaxis farmacológica con heparina¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

En lo que a la profilaxis quirúrgica se refiere, prácticamente la totalidad de los pacientes de nuestro estudio hospitalizados para ser sometidos a un proceso quirúrgico de Cirugía General, debía recibir profilaxis tromboembólica. La prevalencia de prescripción detectada fue el 84.2%. Estos resultados mejoran los obtenidos en estudios previos como el de la

Sociedad Española de Farmacología Clínica¹⁵¹, en el que sólo el 53% de los pacientes intervenidos de cirugía mayor recibieron profilaxis con heparina. También mejoran notablemente los del estudio realizado por Bratzler y cols. en 1995 en un hospital de Oklahoma, en el que sólo el 38% de los pacientes sometidos a procesos de cirugía toraco-abdominal recibió profilaxis farmacológica¹⁶¹.

En Traumatología, el nivel de prescripción de profilaxis con HBPM es adecuado. En este tipo de cirugía debe hacerse profilaxis farmacológica en casi todos los pacientes ingresados, quedando excluidos únicamente los sometidos a procedimientos quirúrgicos de las extremidades superiores, la artroscopia o las lesiones de ligamentos y partes blandas, en pacientes sin factores de riesgo^{8 17 162}.

Globalmente, la prevalencia de prescripción de profilaxis tromboembólica alcanzada en este estudio -el 44.6%- puede considerarse aceptable, ya que se aproxima al 52.2% que suponen los pacientes de riesgo tromboembólico moderado y alto, que son los que debían recibir profilaxis.

Son varios los motivos que pueden justificar el aumento en los últimos años de la prescripción de profilaxis tromboembólica con HBPM en el ámbito hospitalario. En primer lugar la realización de una valoración más adecuada del riesgo, tanto en pacientes médicos como en pacientes quirúrgicos, impulsada por las guías de práctica clínica desarrolladas en los últimos años y el impacto de los resultados de recientes estudios de profilaxis tromboembólica. Asimismo, las características de los pacientes hospitalizados, de edad cada vez más avanzada, con mayor prevalencia de cáncer, y el desarrollo cada vez mayor de la cirugía menor ambulatoria, reduciéndose la hospitalización a los procedimientos quirúrgicos más amplios en pacientes complicados, hacen que el

facultativo tenga presente el mayor riesgo tromboembólico de la población que ingresa actualmente, en comparación con años pasados. Finalmente, el tiempo ha confirmado la seguridad de las HBPM, lo que unido a las ventajas en cuanto a la administración o la ausencia de los controles analíticos que necesitan tanto la HNF como los ACO, hace que se consoliden totalmente en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

Por último, para garantizar la validez externa de los resultados obtenidos en este estudio, es conveniente tener presentes algunas limitaciones de la estimación de la prevalencia realizada. En primer lugar, es importante considerar las características del hospital, detalladas con anterioridad. La extrapolación de los resultados obtenidos sólo debe realizarse a pacientes ingresados en centros hospitalarios de características similares, que son los que supuestamente presentan una casuística parecida. Asimismo, no hay que olvidar que no se incluyeron especialidades como UCI pediátrica y coronaria, Obstetricia, Pediatría y Psiquiatría. Aunque sólo representen el 23% de las camas del hospital, la baja prevalencia de prescripción de profilaxis tromboembólica con HBPM en estos servicios con respecto a los participantes, podría estar introduciendo un sesgo en la estimación de la prevalencia de prescripción global en el hospital, que también habría que considerar al establecer comparaciones futuras.

2. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Aunque el nivel de prescripción de profilaxis tromboembólica alcanzado en el estudio sea adecuado, no todos pacientes que reciben profilaxis deberían haberlo hecho y viceversa. La prevalencia de infrauso y sobreuso encontradas, junto con la sobredosificación e infradosificación,

sugieren que aun son mejorables algunos aspectos que afectan a grupos concretos de pacientes.

El **infrauso** supone el 30.6% de los pacientes con riesgo tromboembólico alto o moderado a los que no se les prescribió HBPM. Este nivel de infrauso no es excesivamente elevado en comparación con el hallado en el estudio de la Sociedad Española de Farmacología Clínica¹⁵¹, en que el 52% de los pacientes de características similares no recibió profilaxis. Tampoco se corresponde con los datos que se publicaron en la 6ª conferencia de consenso sobre el tratamiento antitrombótico y trombolítico del “*American College of Chest Physicians*”⁷¹, donde aparecen cifras de prescripción de profilaxis tromboembólica en pacientes de alto riesgo de tan sólo un 39%, o de un 38% de los pacientes quirúrgicos.

El infrauso detectado en este estudio afecta fundamentalmente a los pacientes médicos, y aunque algunos tenían contraindicaciones para el empleo de HBPM que lo podrían justificar, en ocasiones se trató de pacientes con procesos neoplásicos o infecciosos que conllevan un riesgo tromboembólico mayor, en los que no es justificable. En este sentido es importante destacar además, que los únicos factores de riesgo que se asociaron al empleo de HBPM fueron la edad avanzada, el encamamiento y la EPOC descompensada. Algunos procesos médicos que llevan asociado un alto riesgo tromboembólico tales como la ICC, la ETEV previa o el AVCA con afección motora de MMII, estaban escasamente representados en la muestra del estudio, por lo que es comprensible que no se asociasen al empleo de HBPM. Sin embargo, otros como la existencia de neoplasia o de infección aguda grave estaban suficientemente representados para detectar asociación.

A la vista de estos resultados y teniendo en cuenta que solo uno de cada cuatro pacientes que fallece por TEP es quirúrgico, o que el 80% de los

pacientes hospitalizados por una ETEV procede de áreas no quirúrgicas, es imprescindible que se extienda la profilaxis en pacientes médicos, a fin de disminuir la incidencia de ETEV¹⁶³.

En Cirugía General, a pesar de que los resultados de utilización de profilaxis sean aceptables, se han detectado también algunos casos de infrauso. A la vista de ello es importante recordar que, según las recomendaciones de la 7ª guía de consenso sobre terapia antitrombótica del “*American College of Chest Physicians*”⁸, solo los pacientes menores de 40 años sin factores de riesgo adicionales, que van a ser sometidos a un proceso de cirugía menor, pueden prescindir de profilaxis tromboembólica con HBPM.

Asimismo, en algunos pacientes de ORL se ha detectado infrauso. Aunque las intervenciones de ORL y Oftalmología no supongan aumento del riesgo tromboembólico propio del paciente, no hay que olvidar que las propias circunstancias de éste pueden justificar el empleo de HBPM.

El **sobreuso** afecta al 17.6% de los pacientes con riesgo tromboembólico bajo a los que se les prescribió HBPM. Son en su mayoría pacientes médicos. En otros trabajos con un diseño similar a éste, el sobreuso se detectó en pacientes ancianos, encamados, sin más factores de riesgo añadidos¹⁵³. Del análisis de los factores de riesgo de la muestra seleccionada se desprende que, en ocasiones, se trata de pacientes con procesos médicos tales como neoplasias o infecciones, que llevan asociados un nivel de riesgo tromboembólico elevado que por sí solo podrían justificar en ciertos casos el empleo de profilaxis. Sin embargo, la mayoría de las veces se trata de pacientes de edad avanzada sin otros procesos médicos que justifiquen la profilaxis tromboembólica con HBPM. Aunque en las guías de profilaxis tromboembólica más recientes se llegue al riesgo moderado, susceptible de profilaxis, con la presencia

de los factores de riesgo edad, encamamiento y tan solo uno más, es importante tener presente que en determinados pacientes de edad avanzada ingresados el hospital, no concurren otros procesos médicos que justifiquen la profilaxis con HBPM.

Se han detectado algunos casos de **sobredosificación** -pacientes con riesgo tromboembólico moderado a los que se les prescribió una dosis de HBPM alta- principalmente en pacientes médicos. Uno de los motivos que puede explicar el hecho de que se pauten directamente dosis más altas de HBPM aunque el riesgo sea moderado, es el impacto de los resultados del estudio MEDENOX en los pacientes médicos, en el que las dosis moderadas no demostraron diferencias frente a placebo mientras que las altas sí produjeron una reducción significativa de la incidencia de ETEV¹⁶⁴. Las principales guías de práctica clínica reflejan estos resultados al contemplar una transición entre riesgo moderado y alto prácticamente inapreciable. Concretamente, en la guía PRETEMED¹⁵, las dosis de riesgo moderado quedan relegadas a la puntuación cuatro, cuando se alcanza combinando procesos médicos con otras circunstancias. Por encima de este valor la dosis de riesgo alto es la recomendada.

También se ha detectado algún caso de **infradosificación** -pacientes con riesgo tromboembólico alto a los que se les prescribió una dosis de HBPM estándar- en Cirugía General. Respecto a la dosis recomendada en este tipo de pacientes, la mayoría de las ocasiones corresponde a un riesgo alto ya que se trata principalmente de cirugía mayor o procedimientos quirúrgicos menores a los que con frecuencia se asocia algún factor de riesgo. En este tipo de pacientes se ha demostrado que dosis más altas de HBPM confieren mayor protección que dosis menores. Por ejemplo, en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía mayor por procesos neoplásicos abdominales o pélvicos, la

profilaxis con enoxaparina 40 mg al día fue más eficaz que la administración de HNF administrada tres veces al día, sin aumento del riesgo de hemorragias¹⁶⁵.

En líneas generales, puede afirmarse que la profilaxis tromboembólica se realiza mejor en pacientes quirúrgicos que en pacientes médicos. Asimismo, la mayoría de las prescripciones de HBPM corresponden a pacientes quirúrgicos. El hecho de que la profilaxis en estos últimos esté más desarrollada, puede explicarse por las ventajas asociadas a su mayor tradición de uso. Inicialmente, las HBPM se comercializaron exclusivamente para la profilaxis tromboembólica en pacientes quirúrgicos. La utilización en esta indicación desde finales de los años 80, ha contribuido a que la valoración del riesgo tromboembólico se haya perfeccionado a lo largo del tiempo y se desarrollen protocolos de profilaxis, cada vez más consolidados dentro del hospital. Dichos protocolos son conocidos, no solo por el personal facultativo, sino también por el personal de enfermería, que verifica la instauración de profilaxis tromboembólica en los pacientes que van a ser intervenidos, con lo que se favorece la mayor realización de profilaxis.

Los estudios de adecuación de la utilización de medicamentos, permiten identificar problemas -utilización insuficiente, excesiva o inadecuada (dosis, duración del tratamiento, etc) de HBPM- que al ser modificados puedan mejorar los beneficios terapéuticos, disminuir algunos efectos indeseados, o los costes del tratamiento. Para su realización es necesaria la existencia de un patrón de referencia establecido y aceptado que permita saber -en nuestro caso- si la indicación de HBPM es adecuada al riesgo del paciente. Aunque las recomendaciones de las guías de práctica clínica empleadas en este estudio constituyan un buen patrón de referencia, para establecer comparaciones es necesario

conocer si el patrón de referencia de otros trabajos no difiere básicamente del utilizado.

3. DESCRIPCIÓN DE OTROS ASPECTOS DEL TRATAMIENTO

Otros aspectos relacionados con la profilaxis tromboembólica sometidos a análisis en este estudio fueron el empleo de medidas físicas y la seguridad de las HBPM.

Las **medidas físicas** abarcan desde las simples medias de compresión gradual hasta los más sofisticados métodos de bombas de compresión intermitente en pies y piernas. Sólo se ha empleado en la muestra del estudio el vendaje compresivo de miembros inferiores, en un número muy reducido de pacientes quirúrgicos de Cirugía General y Traumatología. Respecto a esta práctica es importante comentar que su eficacia no está contrastada, y además puede ser contraproducente por provocar un efecto torniquete, o insuficiente, por la facilidad de aflojamiento del vendaje. No es por tanto recomendable si no se realiza correctamente.

Otros métodos mecánicos de eficacia probada como la compresión neumática intermitente o las medias de compresión gradual, no están disponibles en el hospital. En nuestro país, no hay tradición de uso de estas medidas, probablemente porque presentan limitaciones importantes como la intolerancia por parte del paciente, la estandarización de los diferentes métodos y la limitación en el tiempo de su aplicación, de forma que lo más importante para que sean útiles es la colaboración del paciente y la correcta aplicación de las mismas¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

Las principales guías de práctica clínica recomiendan la asociación de los métodos físicos, principalmente las medias de compresión gradual, a los procedimientos de cirugía ortopédica mayor (artroplastia de cadera y rodilla y cirugía de fractura de cadera) y a las intervenciones en pacientes a los que los factores de riesgo adicionales confieren un nivel de riesgo tromboembólico superior, como es el caso de la cirugía abdominal para el cáncer^{8 169 170}.

En lo que a las **contraindicaciones** para el empleo de HBPM se refiere, la proporción de pacientes que las presentó fue similar a la de otros trabajos^{151 171}. En la mayoría de los casos no se empleó profilaxis farmacológica, aunque en algunos sí se hizo a pesar de la presencia de factores de riesgo de sangrado. Aun así, sólo se registraron dos episodios de hemorragia, difícilmente atribuibles a la HBPM. Todo ello reafirma su idoneidad en la profilaxis tromboembólica.

La trombopenia severa fue una de las contraindicaciones absolutas para la utilización de HBPM. En muchos pacientes del servicio de Hematología comprometió la profilaxis farmacológica a pesar del riesgo tromboembólico que existía. En algunas ocasiones, dicha trombopenia se asocia al proceso hematológico en sí, y en otras, es consecuencia de la quimioterapia intensiva a la que se someten los pacientes durante el periodo de ingreso hospitalario.

La insuficiencia renal fue otra de las posibles contraindicaciones. En la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal no se realizó profilaxis farmacológica. La consideración más importante en el uso de HBPM en la insuficiencia renal viene dada por su eliminación, que varía con la función renal y que pueden, por tanto, acumularse. Se ha descrito una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes con insuficiencia renal que recibían HBPM¹⁷². Además la insuficiencia renal

es por sí misma un factor de riesgo hemorrágico, por lo que es necesario optimizar la dosificación de las HBPM en esta situación, especialmente en pacientes ancianos en los que hay una disminución fisiológica de la filtración glomerular¹⁷³. En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 mL/min) se recomienda ajustar la posología tanto profiláctica como terapéutica, además es necesario un control de laboratorio periódico para evitar la acumulación de fármaco y, como consecuencia, la sobredosificación. En el caso de la enoxaparina se recomienda no sobrepasar los 20 mg/24h para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa¹⁷⁴. No se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr=30-50 mL/min) y leve (ClCr=50-80 ml/min), aunque se recomienda también una cuidadosa monitorización clínica. Se han desarrollado algoritmos para dosificar las HBPM tanto en función del aclaramiento de creatinina, como de la actividad anti Xa (**Anexo 4**).

Asimismo, hay una discreta proporción de pacientes (5.8%) que recibe tratamiento concomitante con HBPM y antiagregantes plaquetarios, fundamentalmente AAS, a pesar de la advertencia en la ficha técnica de las distintas HBPM sobre el incremento del riesgo de hemorragia. En este sentido no hay que olvidar que el AAS y otros fármacos antiagregantes plaquetarios, aunque confieran cierta protección contra la ETEV, están indicados en la profilaxis de eventos isquémicos coronarios o cerebrovasculares, y no en la profilaxis tromboembólica venosa, por lo que la combinación puede estar justificada en la mayoría de las ocasiones⁸.

4. ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DE PACIENTES

También se analizaron otros aspectos de la profilaxis tromboembólica con HBPM en cada grupo de pacientes.

4.1. PACIENTES MÉDICOS

Es importante saber hasta cuándo debe mantenerse la profilaxis tromboembólica en este tipo de pacientes. No se han encontrado estudios que permitan recomendar una duración concreta. Teóricamente la profilaxis con HBPM debería finalizar cuando los factores de riesgo desaparecieran. En el estudio MEDENOX se extendió desde 7 hasta 14 días. A pesar de ello, es difícil saber cuando debe suspenderse la profilaxis tromboembólica en pacientes médicos con enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca o respiratoria, o con neoplasias. Es probable que en algún caso debiera prolongarse al alta hospitalaria. Los resultados de un reciente estudio realizado en varios centros de salud muestran que las principales indicaciones de las HBPM en Atención Primaria vienen pautadas por facultativos de atención especializada, principalmente en patología quirúrgica¹⁷⁵. Nuestro estudio reafirma este hecho ya que ningún paciente médico continuó la profilaxis al alta y sí lo hizo un elevado porcentaje de pacientes de Traumatología.

4.2. PACIENTES QUIRÚRGICOS

4.2.1. CIRUGÍA GENERAL

La duración de la profilaxis en este tipo de intervenciones se limitó al periodo de hospitalización. Aunque el riesgo de experimentar TVP postquirúrgica es máximo en la primera o las dos primeras semanas después de la cirugía general, las complicaciones de la ETEV, tales

como TEP mortal pueden sobrevenir más tarde. En el estudio ENOXACAN II¹⁷⁶, un ensayo multicéntrico doble ciego realizado en 332 pacientes de cirugía de cáncer pélvico o abdominal, se comparó la administración de enoxaparina 40 mg al día, durante un promedio de 9 ó 28 días. La profilaxis prolongada redujo significativamente la incidencia de trombosis demostrada mediante venografía (del 12% al 5%, $p=0.02$), sin que se produjeran diferencias significativas en las tasas de hemorragia u otras complicaciones. La profilaxis durante 2 ó 3 semanas después del alta hospitalaria parece disminuir la incidencia de TVP asintomática en los pacientes de cirugía oncológica por lo que sería importante desarrollar una estrategia de intervención en este tipo de pacientes.

Asimismo, como es habitual en los países europeos, la profilaxis tromboembólica se inició en el preoperatorio, trascurriendo al menos 12 horas entre la primera dosis y el momento de la anestesia, tal y como se recomienda en la circular emitida por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2002. Solo en las intervenciones de carácter urgente la administración se inició en el postoperatorio, práctica habitual en Norteamérica.

4.2.2. TRAUMATOLOGÍA

Los pacientes de Traumatología, sometidos en su mayoría a intervenciones de cadera y rodilla, deben recibir una dosis profiláctica alta (enoxaparina 40 mg al día). Si embargo, se detectó un grupo reducido de pacientes que recibió enoxaparina 60 mg al día. Se trata de una posibilidad que se contempla en la guía de práctica clínica para el uso racional de las HBPM del hospital Juan Ramón Jiménez y es fruto de la extrapolación de la pauta posológica correspondiente a enoxaparina 30 mg/12 horas, empleada en algunos ensayos clínicos en cirugía ortopédica mayor (artroplastia de cadera y rodilla y cirugía de fractura de

cadera)¹⁷⁷. No se han encontrado estudios que evalúen la pauta posológica correspondiente a enoxaparina 60 mg/24 horas.

Cabe también destacar que todos los pacientes del estudio sometidos a intervenciones quirúrgicas de cadera o rodilla emplearon anestesia regional. El uso de este tipo de anestesia da como resultado una reducción significativa de la incidencia de TVP en pacientes de cirugía ortopédica mayor, considerándose un método de profilaxis adicional. Es capaz de reducir por sí sola el riesgo de TVP postoperatoria en un 40-50% respecto a la anestesia general, puesto que parece ser, aumenta el flujo venoso de las extremidades inferiores e incrementa la fibrinólisis¹⁶².

Asimismo, llama la atención los pocos factores de riesgo asociados a una población con una edad media en torno a los 60 años. Es posible que no se recogieran por no figurar en la historia clínica ya que, aunque en la mayoría de los casos los factores de riesgo se valorasen durante el periodo de ingreso, en algunos pacientes de la muestra seleccionada se hizo retrospectivamente a partir de los datos recogidos en la historia clínica.

En lo que a la duración media de la profilaxis se refiere, fue de 34 días, continuando el tratamiento al alta en todos los pacientes intervenidos de rodilla y cadera. Sobre la profilaxis extendida y su idoneidad en cirugía ortopédica mayor parece existir actualmente consenso, en base al gran número de estudios multicéntricos en diferentes fases y países, en los que la prolongación de la profilaxis al alta hospitalaria consiguió disminuir de forma significativa la presentación de fenómenos tromboembólicos⁸. El análisis coste-beneficio parece indicar que la profilaxis extendida consigue a largo plazo un ahorro importante en recursos y aparición de complicaciones tromboembólicas^{178 179}. En pacientes intervenidos de cirugía de cadera la profilaxis debe durar entre 28 y 35 días después de

la intervención^{169 170}. Asimismo la Sociedad Española de Traumatología y Cirugía Ortopédica recomienda mantener la profilaxis tromboembólica con HBPM durante 6 semanas en los pacientes a los que se les implante una prótesis total de cadera o rodilla y en la cirugía de fractura de cadera¹⁶².

Finalmente, prevalece la práctica habitual de los países europeos en que se administró la primera dosis de HBPM la noche antes de la intervención, aunque hay un pequeño grupo de pacientes sometidos a intervenciones programadas con anestesia regional que no lo hace. Actualmente, el momento de inicio de la profilaxis es materia de debate y en la 7ª guía de consenso sobre terapia antitrombótica del “*American College of Chest Physicians*”⁸ se consideran aceptables ambas posibilidades.

4.2.3. OTRAS CIRUGÍAS

En líneas generales el empleo de profilaxis ha sido adecuado.

En Urología se emplearon correctamente las HBPM, aunque es conveniente destacar que en los pacientes que se someten a prostatectomía transuretral, cuyo riesgo de ETEV es bajo, el empleo de HBPM puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se desaconseja por tanto el empleo de profilaxis distinta de la movilización precoz y persistente, a menos que el paciente presente múltiples factores de riesgo tromboembólico⁸.

No se detectó ningún caso de infrauso en Ginecología, aunque sí dos casos de sobreuso. En este sentido es importante recordar que las pacientes sometidas a procedimientos breves por una enfermedad benigna no requieren otra profilaxis que la movilización precoz^{8 180}.

Todos los pacientes de Cirugía Vascular deberían haber recibido profilaxis tromboembólica con HBPM ya que fueron sometidos a procesos de cirugía mayor y presentaban dos ó más factores de riesgo tromboembólico. Además no presentaban ninguna contraindicación para su empleo.

4.3. PACIENTES DE UCI

La tromboprofilaxis está justificada en la mayoría de los pacientes de UCI, ya que casi todos tienen un riesgo tromboembólico moderado o alto. La elección del método profiláctico para estos pacientes implica la consideración de los riesgos de ETEV y hemorragia. Cuando el riesgo de hemorragia es alto, se debe iniciar profilaxis sólo con métodos físicos. Aunque la profilaxis tromboembólica con HBPM se realizó correctamente en la mayoría de los pacientes de la muestra, sería recomendable el empleo de métodos mecánicos en aquellos que la profilaxis farmacológica estaba contraindicada. En un corte transversal realizado en 2003 en servicios de UCI de hospitales franceses y canadienses, también se detectó un uso muy limitado de métodos mecánicos en pacientes con contraindicaciones para la profilaxis farmacológica. La falta de ensayos clínicos que evalúen estas medidas en pacientes de UCI o la no disponibilidad de estos medios en los centros hospitalarios, pueden ser los motivos, tal como argumentan los autores de dicho trabajo¹³⁹.

5. POSIBILIDADES DE INTERVENCIÓN

Hay diversas estrategias de intervención orientadas hacia el uso racional de los medicamentos, que pueden aplicarse en la optimización de la utilización de las HBPM en el hospital¹⁸¹⁻¹⁸³. Todas ellas son de carácter

educativo, y lo ideal sería la implantación del mayor número posible, ya que los resultados de distintos estudios demuestran que es más efectivo realizar un abordaje multifactorial que las estrategias que incorporan una única intervención¹⁸⁴. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- **Información a los prescriptores**, mediante reuniones con los facultativos de los servicios implicados en el estudio, para transmitirles los resultados del mismo, con el propósito de modificar ciertos hábitos de prescripción.
- **Actualización de la guía de utilización de HBPM**: en el hospital Juan Ramón Jiménez se publicó en el año 2000 una guía para el uso racional de las HBPM, de carácter multidisciplinar, que incluía tanto la profilaxis como el tratamiento de la ETEV con HBPM. Sería conveniente la actualización de dicha guía teniendo en cuenta los aspectos en los que debe mejorar la profilaxis tromboembólica a la vista de los resultados del estudio realizado.
- **Implicación de diferentes profesionales sanitarios en la realización de la profilaxis tromboembólica**: entre las causas que justifican que la profilaxis tromboembólica esté más extendida en pacientes quirúrgicos que en pacientes médicos, se encuentra la mayor implicación del personal de enfermería de estos servicios. En los servicios quirúrgicos, especialmente en Cirugía General y Traumatología, el personal de enfermería conoce los protocolos de profilaxis tromboembólica y verifica su cumplimiento en los pacientes que van a ser intervenidos. En los servicios médicos, en situaciones que conllevan un alto riesgo tromboembólico, sería útil una implicación similar.
- **Implantación de la prescripción electrónica asistida**: en los últimos años, con el avance de la historia clínica electrónica, se están desarrollando aplicaciones informáticas para la prescripción de medicamentos en el hospital¹⁸⁵. Estas aplicaciones integran la

prescripción médica con los datos demográficos procedentes del Servicio de Admisión y los del Laboratorio de Análisis Clínicos. Asimismo incorporan información relevante sobre protocolos de tratamiento, monitorización de fármacos, contraindicaciones o dosificación en situaciones especiales. También incluyen avisos interactivos que ayudan a la introducción correcta de los datos. En el caso de la profilaxis tromboembólica se podría incluir un aviso que recordase la realización de la valoración del riesgo tromboembólico de acuerdo con el protocolo establecido para cada tipo de paciente, al cual también se tendría acceso a través del programa. Asimismo, para promover un uso seguro de las HBPM en pacientes con insuficiencia renal o con contraindicaciones de empleo, se introducirían recomendaciones concretas. La prescripción electrónica asistida se configura así como una herramienta efectiva para mejorar la seguridad y la eficiencia durante la prescripción de medicamentos. Esta herramienta no sólo permite manejar y estructurar de forma adecuada la información del tratamiento, sino que también se convierte en un sistema de soporte para las decisiones clínicas en el momento de la prescripción.

CONCLUSIONES

Al igual que otros estudios de utilización de medicamentos, el trabajo realizado ha permitido obtener información sobre la práctica terapéutica habitual en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica. No sólo se ha realizado una descripción del uso real de las HBPM sino que, con el objetivo final de conseguir una práctica terapéutica óptima, se han identificado problemas susceptibles de mejora mediante el desarrollo de estrategias de intervención.

Las principales conclusiones de este trabajo son las siguientes.

1. Las heparinas de bajo peso molecular están totalmente consolidadas en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa y prácticamente no se emplean los métodos físicos.
2. El perfil de seguridad de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa es satisfactorio, por lo que sería conveniente optimizar la valoración del riesgo hemorrágico para reducir al máximo la infrautilización de las mismas.
3. La profilaxis tromboembólica con heparinas de bajo peso molecular se realiza mejor en pacientes quirúrgicos que en pacientes médicos.
4. Aunque el nivel de prescripción de profilaxis tromboembólica alcanzado sea aceptable, el empleo de heparinas de bajo peso molecular aún es mejorable en ambos grupos.
5. En pacientes médicos se debe optimizar la valoración de los factores de riesgo, a fin de reducir el infrauso y el sobreuso detectados.

6. Las propias circunstancias del paciente que ingresa en el hospital por otro motivo ajeno a ellas, pueden ser causa de infrauso de profilaxis tromboembólica. La utilización de guías de práctica clínica para el cálculo del riesgo tromboembólico puede resultar útil en estas situaciones.

7. En los pacientes quirúrgicos se debe extender la utilización de dosis profilácticas altas. También se debe ampliar la duración de la profilaxis durante 2 ó 3 semanas después del alta hospitalaria en determinadas intervenciones.

8. A la vista de los márgenes de mejora detectados, se proponen distintas estrategias de intervención que permitan optimizar la utilización de heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis tromboembólica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rocha E, Díaz S, Alegría E. Editores. Heparinas de bajo peso molecular. Madrid: Acción médica; 2001.
2. Beers MH, Berkow R. Editores. Trombosis venosa. En: Beers MH, Berkow R. El manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª ed. Madrid: Harcourt; 1999. p. 1798-1800.
3. Beers MH, Berkow R. Editores. Embolia pulmonar. En: Beers MH, Berkow R. El manual Merck de diagnóstico y tratamiento. 10ª ed. Madrid: Harcourt; 1999. p. 595-603.
4. Reussi R, Bado R, Mercado J, Olmos F. La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 2000; 13 (3): 114-124.
5. Virchow R. Phlogose und Trombose im Gefasssystem. In: Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt: Staatsdruckerei, 1856.
6. Altman R, Rouvier J. Prevención de la trombosis venosa y la tromboembolia de pulmón. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 2000; 13 (4): 162-171.
7. Rodrigo Pendás JA, Villa Estébanez R. Guía de la trombosis venosa. Disponible en URL: www.fisterra.com/guias2/tpv.htm. Fecha de acceso 28 de enero de 2006.
8. Geerts W, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S-400S.
9. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107: 14-8.
10. Thromboembolic risk factors consensus group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. BMJ 1992; 305: 567-74.
11. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, Decousus H. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low molecular weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. Thromb Haemost 2000; 83: 14-9.
12. Sociedad española de trombosis y hemostasia (SETH). Profilaxis de la trombosis venosa y la embolia pulmonar en pacientes médicos

y en pacientes quirúrgicos 2000. Disponible en URL: <http://www.saludaliamedica.com/Med/protocolos/seth/seth.htm>. Fecha de acceso 28 de enero de 2006.

13. Rouvier J. Factores de riesgo de tromboembolia venosa (TEV). Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 2001; 14(1): 24-43.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention of venous thromboembolism: a national clinical guideline 2002. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk>. Fecha de acceso 28 de enero de 2006.
15. Alonso Ortiz del Río C, Medrano Ortega FJ, Romero Alonso A, Villar Conde E, Calderón Sanbudete E, Marín León I y cols. Guía PRETEMED 2003. Guía de profilaxis de enfermedad tromboembólica en patología médica. SADEMI, Córdoba 2003. ISBN: 84-699-8538-8 (84-699-8537-X).
16. Sociedad Española de Cardiología. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 194-210.
17. Anon. Estado actual de la profilaxis primaria de la enfermedad tromboembólica venosa. Valoración del riesgo y recomendaciones en las áreas médicas y quirúrgicas. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 1999; 12 (2): 49-90.
18. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG; MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalised patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX study. Arch Intern Med 2004; 164 (9): 963-8.
19. Silverstein MD, Heit JA, Morh DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: 25 year population-based study. Arch Intern Med 1998; 158: 585-593.
20. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. Chest 1999; 116: 909-913.
21. Tsai A, Cushman M, Rosamond W, Heckbert S, Polak J. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. Arch Intern Med 2002; 162: 1182-1189.

22. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
23. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665-1670.
24. Perlmutter L, Felows KE. Lower extremity deep vein thrombosis in children. *Pediatr Radiol* 1983; 13: 266-8.
25. Anderson FA Jr, Wheeler HB. Venous thromboembolism. Risk factors and prophylaxis. *Clin Chest Med* 1995; 16: 235-51.
26. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Am Intern Med* 1998; 128: 737-40.
27. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 164-168.
28. Nodstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-160.
29. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268: 1689-1696.
30. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-645.
31. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K. Smoking and abdominal obesity. Risk factors for venous thrombosis among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1999; 159: 1886-1890.
32. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-815.
33. Bonifacj C, Quere I, Dupuy C, Janbon C, Daures JP. Case control studies of the risk factors for deep-vein thrombosis in an adult

population hospitalised in internal medicine. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1997; 45: 465-473.

34. Donnamaria V, Palla A, Petruzzelli S, Manganelli D, Baldi S, Giuntini C. A way to select on clinical grounds patients with high risk for pulmonary embolism: a retrospective analysis in a nested case-control study. *Respiration* 1995; 62: 201-204.
35. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, Pomey MP, Bressollette L, Clavier J et al. The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. *Respiration* 1997; 64: 326-330.
36. Heit JA. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-768.
37. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, et al. Deep vein thrombosis of the leg: Is there a «high-risk» group? *Am J Surg* 1970; 120: 527.
38. Nicolaides AN, Irving D. Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. In: Nicolaides AN: *Thromboembolism: etiology, advances in prevention and management*. Lancaster: MTP Press; 1975.
39. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93.
40. Rosendaal F, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 112-23.
41. Vandenbroucke JP, Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Incidence of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. Risk is particularly high with first use of oral contraceptives. *BMJ* 2000; 320: 57-8.
42. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-987.
43. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-696.

44. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Gauley J, Grady D. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERSII). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
45. Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefit of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomised Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
46. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal estrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-983.
47. Perez GS, Garcia Rodríguez LA, Castellsague J, Duque OA. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997; 314: 796-800.
48. Daly E, Vessey MP, Painter R, Hawkins MM. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 1027.
49. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalisation for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 387-390.
50. Miller J, Chan B, Nelson H. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 680-690.
51. Fisher B. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
52. IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised control prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817-824.
53. Veronesi U. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary finding from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352: 93-97.

54. Powles TJ. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital. Tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
55. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomised trial. Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.
56. Gould JR. Catheter associated subclavian venous thrombosis. *Am J Med* 1993; 95: 419-423.
57. Grove. Venous thrombosis related to peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 837-840.
58. MacDonald J, Watt JM. Comparison of technical success and outcome of tunnelled catheters inserted via the jugular subclavian approaches. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 225-231.
59. Torramade JR, Cienfuegos JA, Hernández JL, Pardo F, Benito C, González J et al. The complications of central venous access systems: a study of 218 patients. *Eur J Surg* 1993; 11: 142-144.
60. Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices. Prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996; 75: 251-253.
61. Luciani A, Clement O, Halimi P, Goudot D, et al. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study base on Doppler US. *Radiology* 2001; 220: 655-660.
62. Antonelli D, Turgeman Y, Kaveh Z, Artoul S, Rosenfeld T. Short-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker insertion. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12: 280-282.
63. Mitrovic V, Thormann J, Schlepper M, Neuss H. Thrombotic complications with pacemakers. *Int J Cardiol* 1983; 2: 363-374.
64. Kar AK, Ghosh S, Majumdar A, Mondal M, Dutta I. Venous obstruction after permanent pacing. *Indian Heart J* 2000; 52: 431-433.

65. Bath PM. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Stroke* 2000; 31: 1770-1778.
66. Cope C, Reyes TM, Skversky NJ. Phlebographic analysis of the incidence of thrombosis in hemiplegia. *Radiology* 1973; 109: 581-584.
67. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000; 31: 1223-1229.
68. Schonhofer B, Kohler D. [Relevance of deep venous thrombosis of the leg in patients with acute exacerbated COPD]. *Pneumologie* 1999; 53: 10-14.
69. Winter JH, Buckler PW, Bautista AP, Smith FW, Sharp PF, Bennett B et al. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1983; 38: 605-608.
70. Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, Armstrong JD, Shigeoka JW. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. A prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 32-36.
71. Geerts W, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119: 132S-175S.
72. Collins R. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *Br Med J* 1996; 313: 652-659.
73. Salonen H, Lichtenstein P, Belloc R, Peterson G, Cnattingius S. Increased risk of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 2001; 12: 456-460.
74. Howell MD. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 810-816.
75. Kuhlmann U, Steurer J, Bollinger A, Pouliadis G, Briner J, Siegenthaler W. [Incidence and clinical significance of thromboses and thrombo-embolic complications in nephrotic syndrome patients]. *Schweiz Med Wochenschr* 1981; 111: 1034-1040.

76. Llach F, Arieff AI, Massry SG. Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome. A prospective study of 36 adult patients. *Ann Intern Med* 1975; 83: 8-14.
77. Robert A. Clinical correlation between hypercoagulability and thrombo-embolic phenomena. *Kidney Int* 1987; 31: 830-835.
78. Ruggeri M, Milan M, La Greca G, Castaman G, Rodeghiero F. Adult patients with the nephrotic syndrome: really at high risk for deep venous thromboembolism? Report of a series and review of the literature. *Haematologica* 1993; 78 (Suppl 2): 47-51.
79. Casserly LF, Reddy SM, Dember LM. Venous thromboembolism in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 405-411.
80. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest* 1995; 107 (Suppl 1): 3S-9S.
81. Saeger W, Genzkow M. Venous thromboses and pulmonary embolisms in post-mortem series: probable causes by correlations of clinical data and basic diseases. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 394-399.
82. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285-291.
83. Heit JA. Predictors of Recurrence After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-768.
84. Giauffret F, Pottier P, Pistorius MA, Planchon B. Venous thrombosis of the legs and cancer. Evaluation of risk factors of venous thrombosis in the medical environment. *J Mal Vasc* 1997; 22: 234-238.
85. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886-889.
86. Loprinzi C. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3299-3306.

87. Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet* 1996; 347: 1357-1361.
88. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surgery* 1957; XLV: 209-236.
89. James KV, Lohr JM, Deshmukh RM, Cranley JJ. Venous thrombotic complications of pregnancy. *Cardiovasc Surg* 1996; 4: 777-782.
90. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183-1188.
91. Rudigoz RC, Arnaud MF, Dargent D, Magnin P. [The risk of thrombo-embolism in pregnancy and in the post-partum period. A review of 28.828 pregnancies (author's transl)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1981; 10: 155-161.
92. Weiss NS. Bias in studies of venous thromboembolism in relation to the use of new formulations of oral contraceptives. *Contraception* 1997; 55: 189-190.
93. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-3420.
94. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 955-960.
95. Heit JA. Predictors of Recurrence After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-768.
96. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle P, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 100: 1060-1062.
97. Baños R, Salama H, Martínez J, Morán S, Vargas A, Mercader J. Complicaciones vasculares asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal. *An Med Interna* 2003; 20(2): 81-84.

98. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332: 912-917.
99. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999; 99: 999-1004.
100. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101-2106.
101. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1777-1782.
102. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998; 7: 15-22.
103. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De S, V, Palareti G et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1026-1033.
104. Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van Der MJ et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 322-327.
105. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453-1457.
106. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374-380.

- 107.** Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506 Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336:399-403.
- 108.** Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-997.
- 109.** Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104: 332-338.
- 110.** Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 457-462.
- 111.** van den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Buller HR, Girolami A et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2227-2232.
- 112.** Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77: 444-451.
- 113.** Jackson MR, Clagett GP. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *Chest* 2001; 119 (suppl): 283S-299S.
- 114.** Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynaecology. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 403-430.
- 115.** Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism after neurosurgery. *Thromb Haemost* 1999; 82: 925-930.
- 116.** Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicasual disease. *The Lancet* 1999; 353: 1167-73.
- 117.** Hull RD, Raskob GE, Gent M, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990; 263: 2313-2317.

- 118.** Lawrence D, Kakkar W. Graduated, static, external compression of the lower limb: A physiological assessment. *Br J Surg* 1980; 67: 119-21.
- 119.** Nurmohamed MT, Van Riel AM, Henkens CM, Koopman MM, Que GT, D'Azemar P, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in Neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75: 233-8.
- 120.** Kalodiki E, Gill K, Al-Kutoubi, Birch R, Harris N, Hunt D, et al. Low molecular weight heparin with or without graduated elastic compression in deep vein thrombosis prophylaxis after elective hip replacement. *Br J Surg* 1992; 79: 1223-8.
- 121.** Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression. Mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997; 226: 306-14.
- 122.** Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Antitrombóticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2004.
- 123.** Alastair JJ, Word MD. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337 (10): 688-698.
- 124.** Heparinas (editorial). *The Pharmaceutical Letter* 1999.
- 125.** Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S.
- 126.** Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84 (6): 750-759. In: *Database of Reviews of Effectiveness*.
- 127.** Palmer AJ, Koppenhagen K, Kirchhof B, Weber U, Bergeman R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thromboembolism prophylaxis in orthopaedic surgery: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997; 27: 75-84. In: *Database of Reviews of Effectiveness*.

- 128.** Breddín HK. Low molecular weight heparins in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery. *Sem Thromb Hemost* 1999; 25 (Supl 3): 83-90.
- 129.** Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88 (7): 913-930.
- 130.** Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis* 1996; 26 (2): 49-56.
- 131.** Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. The PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145 (4): 614-21.
- 132.** Clagett GT, Anderson FA, Levine MV, Salzman EW, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1992; 102: 391S-406S.
- 133.** Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Ann Surg* 1988; 208: 227-40.
- 134.** Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, et al., eds. Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices. Evidence Report/Technology Assessment No. 43 (Prepared by the University of California at San Francisco–Stanford Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0013), AHRQ Publication No. 01-E058, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2001.
- 135.** Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital. Enfermedad tromboembólica. En: Guía farmacoterapéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2002.
- 136.** O'Donnell M, Weitz J. Thromboprophylaxis in surgical patients. *Can J Surg* 2003; 46 (2): 129-35.
- 137.** Hirsh J, Guyatt G, Albers G, Schunemann H. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004; 126: 172S-173S.

- 138.** Guyatt G, Schunemann H, Cook D, Jaeschke R, Pauker S. Applying the Grades of Recommendation for Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:179S-187S.
- 139.** Lacherade JC et al. Prevention of venous thromboembolism in critically ill patients: a Franco-Canadian cross sectional study. *J Crit Care* 2003; 18 (4): 228-237.
- 140.** Cook D, Laporta D, Skrobik Y, Peters S, Sharpe M, Murphy P, Chin D, Crowther M; Canadian ICU Directors Group. Prevention of venous thromboembolism in critically ill surgery patients: a cross-sectional study. *J Crit Care*. 2001; 16 (4):161-6.
- 141.** Geerts W, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003; 124 (6): 357S-363S.
- 142.** Enders JM, Burke JM, Dobesh PP. Prevention of venous thromboembolism in acute medical illness. *Pharmacotherapy* 2002; 22 (12): 1564-78.
- 143.** Davidson BL. Risk assessment and prophylaxis of venous thromboembolism in acutely and/or critically ill patients. *Haemostasis* 2000; 30 (2): 77-81.
- 144.** Circular 10/2001, de 11 de octubre, de la Agencia Española del Medicamento, relativa a la información que debe figurar en las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas que contienen heparinas no fraccionadas o heparinas de bajo peso molecular, sobre el riesgo de aparición de hematomas espinales o epidurales.
- 145.** Hull RD, Brant RF, Pineo GF et al. Preoperative vs postoperative initiation of low molecular weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med* 1999; 159: 137-141.
- 146.** Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al. Timing of initial administration of low molecular weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Inter Med* 2001; 161 (16): 1952-60.
- 147.** Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller H. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with

low molecular weight heparin in elective hip surgery?. Arch Inter Med 2002; 162 (13): 1451-56.

- 148.** Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jimenez J, Planes A; Bemiparin Study Group in Knee Arthroplasty. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. J Thromb Haemost 2003; 1(3): 425-32.
- 149.** The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Venous thrombo-embolism: the prevention of venous thrombo-embolism in patients undergoing orthopaedic surgery and other high-risk surgical procedures. Disponible en URL: http://www.nice.org.uk/pdf/NICE_submission_HSC_031204.pdf. Fecha de acceso 28 de enero de 2006.
- 150.** Consejería de Salud. Tromboembolismo pulmonar: proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud; 2002.
- 151.** Valles JA et al. Multicentre hospital drug utilization study on the prophylaxis of venous thromboembolism. The venous thromboembolism study group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. Br J Clin Pharmac 1994; 37(3): 255-259.
- 152.** Callaert S et al. Evaluation of low molecular weight heparin prescription at the Centre Hospitalier Intercommunal de Creteil. Therapie 1998; 53 (6): 587-590.
- 153.** Bergmann JF et al. Thromboprophylaxis in medical patients: focus on France. Semin Thromb Hemost 2002; 28 (suppl 3): 51-55.
- 154.** Garrido MT, López MA, Ynfante JI, Vázquez B, Muñoz N, Grutzmancher S, Bocanegra C, Sánchez JL. Estudio de utilización de heparinas de bajo peso molecular en un hospital general. Farm Hosp. (Esp Congr) 2001; 122.
- 155.** Naranjo CA, Bustos V, Sellers EM. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45.
- 156.** Aouizerate P, Mabilia H, Perrot F, Guizard M et le Comité du Medicament du CHG de Meaux. Traitement prophylactique de la thrombose: audit sur la prescription des héparines. Therapie 1998; 53: 101-6.

- 157.** Rahim SA, Panju A, Pai M, Ginsberg J. Venous thromboembolism prophylaxis in medical patients: a retrospective chart review. *Thromb Res* 2003; 111: 215-19.
- 158.** Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A, Patwarhan NA. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1991; 115: 591-5.
- 159.** Ageno W, Squizzato A, Ambrosini F, Dentali F, Marchesi C, Mera V, Steidl L, Venco A. Thrombosis prophylaxis in medical patients: a retrospective review of clinical practice patterns. *Haematologica* 2002; 87: 746-50.
- 160.** Fernández BB, Mink AM, Grove MK. Venous thromboembolism prophylaxis, or lack of (Letter). *Chest* 1995; 107: 296.
- 161.** Bratzler DW, Raskob GE, Murray CK, Bumpus LJ, Piatt DS. Underuse of venous thromboembolism prophylaxis for general surgery patients. *Arch Intern Med* 1998; 158 (28): 1909-12.
- 162.** Grupo de estudio del tromboembolismo de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Preguntas clave en tromboembolismo. Generalidades y factores de riesgo. Madrid: Medical and marketing communications; 2004.
- 163.** Bouthier J. The venous thrombotic risk in non surgical patients. *Drugs* 1996; 52 (Suppl 7): 16-29.
- 164.** Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparina with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
- 165.** Enoxacan study group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84 (8): 1099-103.
- 166.** Lachiewick PF, Kelley SS, Haden LR. Two mechanical devices for prophylaxis of thromboembolism after total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 1137-41.
- 167.** Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky. Prevention of deep vein thrombosis after total hip and knee replacement. Low molecular

weight heparin in combination with intermittent pneumatic compression. *J Bone Joint Sur Br* 2004; 86 (6): 809-12.

- 168.** Meyer G, Gellert R, Schlomer G, Muhlhauser I. Mechanical prophylaxis of deep vein thrombosis after total hip replacement. A randomised clinical trial. *J Bone Joint Sur Br* 2004; 86 (5): 639-42.
- 169.** Consejería de Salud. Fractura de cadera en el anciano. Sevilla: Consejería de Salud; 2002.
- 170.** Consejería de Salud. Artroplastia de cadera: proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud; 2003.
- 171.** Stark JE, Kilzer WJ. Venous thromboembolic prophylaxis in hospitalized medical patients. *The Ann Pharmacother* 2004; 38: 36-40.
- 172.** Gerlach AT, Pickworth KK, Shiv KS, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 771-5.
- 173.** Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 1998; 133: 134-139.
- 174.** Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Enoxaparina. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2005.
- 175.** Perfil del paciente en tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (Carta de investigación). *Aten Primaria* 2002; 30 (4).
- 176.** Bergqvist D, Agnelli A, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le-Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery of cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-980.
- 177.** Amián A, Cuesta F, Expósito F, Garrido MT, Yáñez F. Guía de práctica clínica para el uso racional de las heparinas de bajo peso molecular. Huelva: Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez. Junta de Andalucía; 2001.
- 178.** Hawkins D. Economic considerations in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61 (23 S): 18S-21S.

- 179.** Hawkins DW, Langley PC, Krueger KP. A pharmacoeconomic assessment of enoxaparin and warfarin as prophylaxis for deep vein thrombosis in patients undergoing knee replacement surgery. *Clin Ther* 1998; 20: 182-95.
- 180.** Ressel GW. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin on preventing deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *American Family Physician* 2001; 63 (11): 2279.
- 181.** Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, Thomson O'Brien MA, Oxman AD. Auditoría y retroalimentación: efectos sobre la práctica profesional y resultados de la asistencia sanitaria. In: *La Cochrane Library Plus*, Número 3, 2005.
- 182.** Soumerai SB, Majumdar S, Leves Lipton H. Evaluating and improving physician prescribing. En: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2000; p. 483-503.
- 183.** Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet* 1993; 342:1317-22.
- 184.** Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician's performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995; 274: 700-5.
- 185.** Aplicaciones informáticas en la mejora de la calidad en la prescripción (monográfico). *El Farmacéutico Hospitales* 2004; 159.

ANEXOS

Anexo 1. Indicaciones terapéuticas y posología de las distintas HBPM según las fichas técnicas correspondientes (se adjunta la ficha técnica de enoxaparina).

HBPM EN LA PROFILAXIS DE LA ETEV

	Nadroparina	Dalteparina	Enoxaparina	Bemiparina	Tinzaparina
Cirugía					
Cirugía General (Riesgo moderado)	<ul style="list-style-type: none"> 2850 UI/24 h. Inicio: 2-4 horas antes cirugía. Duración: periodo de riesgo o hasta la deambulación del paciente. Recomendado: 7 días. 	<ul style="list-style-type: none"> 2500 UI/24 h. Inicio: 2-4 horas antes cirugía. Duración: periodo de riesgo o hasta la deambulación del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> 2000 UI/24 h. Inicio: 2 horas antes cirugía. Duración: periodo de riesgo o hasta la deambulación del paciente. Generalmente 7-10 días. 	<ul style="list-style-type: none"> 2500 UI/24 h. Inicio: 2 horas antes cirugía ó 6 h después Duración: periodo de riesgo o hasta la deambulación del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> 3500 UI/24 h. Inicio: 2 horas antes cirugía. Duración: 7-10 días.
Cirugía Ortopédica (Riesgo alto)	<ul style="list-style-type: none"> Dosificación según peso: <70 Kg: 2850/24 h 3 días. 3800/24 h 7 días. >70 Kg: 3800/24 h 3 días. 5700/24 h 7 días. Inicio: 12 horas antes cirugía. 2ª dosis 12 horas después. Duración: periodo de riesgo o hasta la deambulación del paciente. Recomendado: 10 días. 	<ul style="list-style-type: none"> 5000 UI/24 h. Inicio: 2-4 horas antes cirugía. 2ª dosis 12 horas después (son dosis de 2500 UI). Duración: periodo de riesgo o hasta la deambulación. 	<ul style="list-style-type: none"> 4000 UI/24 h. Inicio: 12 horas antes cirugía. Duración: periodo de riesgo o hasta la deambulación del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> 3500 UI/24 h. Inicio: 2 h antes de la intervención ó 6 h después Duración: periodo de riesgo o hasta la deambulación del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> 4500 UI/24 h ó 50 UI/Kg/24 h. Inicio: 2 horas antes cirugía. Duración: 7-10 días.
Pacientes no quirúrgicos					
Riesgo Moderado	<ul style="list-style-type: none"> 0.3 mL (2850 UI)/24/ h. Duración: periodo del riesgo tromboembólico. 	<ul style="list-style-type: none"> 2500 UI/24 h. Duración: periodo de riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> 2000/24 h. Duración: periodo del riesgo tromboembólico. Recomendado: 7-10 días. 	<ul style="list-style-type: none"> 2500 UI/24 h. Duración: periodo de riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> 3500 UI/24 h. Duración: periodo de riesgo
Riesgo Alto	<ul style="list-style-type: none"> 51-70 kg: 0.4 mL (3800 UI)/24 h >70 kg: 0.6 mL (5700 UI)/24 L. Duración: periodo del riesgo tromboembólico. 	<ul style="list-style-type: none"> 5000 UI/24 h. Duración: periodo de riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> 4000/24 h. Duración: periodo del riesgo tromboembólico. Recomendado 7-10 días. 	<ul style="list-style-type: none"> 3500 UI/24 h. Duración: periodo de riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> 4500 UI/24 h. Duración: periodo de riesgo
Hemodiálisis					
	<ul style="list-style-type: none"> Sin riesgo hemorrágico: < 50 Kg 2.850 UI 50-69 Kg 3.800 UI >70 Kg 5.700 UI Con riesgo hemorrágico, reducir la dosis anterior a la mitad. Si hemodiálisis > 4 h puede administrarse una pequeña dosis adicional. 	<ul style="list-style-type: none"> < 4 h : 5.000 UI IV. > 4 h: 30 – 40 UI/Kg bolo IV. IC: 10-15 UI/Kg/h. Mantener niveles de actividad anti Xa 0,5-1,0 UI anti Xa/mL. 	<ul style="list-style-type: none"> > 4 h: 60 – 100 UI/Kg bolo IV. Si aparecen anillos de fibrina otra inyección de 50 – 100 UI. En pacientes de alto riesgo hemorrágico 40 – 50 UI/Kg bipunción. 	<ul style="list-style-type: none"> < 4 h : 2500 ó 5000 UI IV para < ó > de 60 Kg respectivamente. 	<ul style="list-style-type: none"> 4500 UI en bolo. En sucesivas sesiones de diálisis se pueden aumentar o disminuir las dosis en intervalos de 500 UI en función del efecto obtenido

HBPM EN EL TRATAMIENTO DE LA ETEV Y SINDROME CORONARIO AGUDO

	Nadroparina	Dalteparina	Enoxaparina	Bemiparina	Tinzaparina
TVP +/- TEP	<ul style="list-style-type: none"> 85 UI/Kg/12 h ó 171 UI/Kg/24 h. 50 Kg: 0.4 mL. 50-59 Kg: 0.5 mL. 60-69 Kg: 0.6 mL. 70-79 Kg: 0.7 mL. >80 Kg: 0.8 mL. Duración: hasta alcanzar nivel de anticoagulación adecuado (INR estabilizado). Generalmente 10 días. 	<ul style="list-style-type: none"> 200 UI/Kg/24 h (Max. 18.000 UI) ó 100 UI/Kg/12 h. Duración: al menos 5 días o hasta que los niveles del complejo protrombínico (factor II, VII, IX, X) hayan descendido hasta el rango terapéutico. 	<ul style="list-style-type: none"> 100 UI/Kg/12 h ó 150 UI/Kg/24 h. Duración: hasta alcanzar nivel de anticoagulación adecuado (INR =2-3). Generalmente 10 días. 	<ul style="list-style-type: none"> <50 Kg: 5000 UI/24h 50-70 Kg: 7500 UI/24h >70 Kg: 10000 UI/24h. 	<ul style="list-style-type: none"> 175 UI/Kg/24 h. Duración: hasta alcanzar nivel de anticoagulación adecuado. Al menos 6 días.
Angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q	<ul style="list-style-type: none"> Bolo IV 86 UI/Kg seguido de 86UI/Kg/12 h vía SC. Máx. 9.500 UI/12 h (junto con AAS hasta 325 mg). Duración: 6 días. 	<ul style="list-style-type: none"> 120 UI/Kg/12 h. Máx. 10.000 UI/12 h (junto con dosis bajas de AAS). Duración: 6-8 días. 	<ul style="list-style-type: none"> 100 UI/Kg/12 h ó 150 UI/Kg/24 h. (junto con AAS 100-325 mg). Duración: 2-8 días. 	NO	NO
PRESENTACIONES (MARCAS REGISTRADAS)	FRAXIPARINA 0.3 ML jer (2850 UI) FRAXIPARINA 0.4 ML jer (3800 UI) FRAXIPARINA 0.6 ML jer (5700 UI) FRAXIPARINA 0.8 ML jer (7600 UI) FRAXIPARINA FORTE 0.6 ML (11400 UI) FRAXIPARINA FORTE 0.8 ML (15200 UI) FRAXIPARINA FORTE 1 ML (19000UI)	FRAGMIN 2500 jer 0.2 ML FRAGMIN 5000 jer 0.2 ML FRAGMIN 7500 jer 0.3 ML FRAGMIN 10000 jer 0.4 ML FRAGMIN 12500 jer 0.5 ML FRAGMIN 15000 jer 0.6 ML FRAGMIN 18000 jer 0.72 ML	CLEXANE 20 jer 0.2 ML CLEXANE 40 jer 0.4 ML CLEXANE 60 jer 0.6 ML CLEXANE 80 jer 0.8 ML CLEXANE 100 jer 1 ML CLEXANE FORTE 90 jer CLEXANE FORTE 120 jer CLEXANE FORTE 150 jer DECIPAR (mismas presentaciones)	HIBOR 2500 jer 0.2 ML HIBOR 3500 jer 0.2 ML HIBOR 5000 jer 0.2 ML HIBOR 7500 jer 0.3 ML HIBOR 1000 jer 0.4 ML	INNOHEP 2500 jer 0.25 ML INNOHEP 3500 jer 0.35 ML INNOHEP 4500 jer 0.45 ML INNOHEP 10000 jer 0.5 ML INNOHEP 14000 jer 0.7 ML INNOHEP 18000 jer 0.9 ML

Anexo 2. Impresos de recogida de datos.

PROFILAXIS EN PACIENTES MÉDICOS UCI

FECHA CORTE: 30/11/04

FECHA INGRESO:

1. DATOS DEL PACIENTE

1.1 NHC	1.4 CAMA	1.7 PESO (Kg)
1.2 NOMBRE (iniciales)	1.5 SEXO (M/H)	1.8 ALTURA (cm)
1.3 SERVICIO	1.6 EDAD (día del corte)	1.9 IMC

2. MOTIVO DE INGRESO EN UCI

3. VALORACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO (guía PRETEMED) (valorar el día del corte)

	PESOS AJUSTADOS			
	1	2	3	4
PROCESOS MÉDICOS	- Embarazo/ Puerperio - Paresia importante MMII como secuela - Viaje avión >6h	- Neoplasia - ICC - IRC-síndrome nefrótico - Infección aguda grave - Trombofilia*	- EPOC descompensado - AVCA con plejía MMII	IAM ingresado
FÁRMACOS	- Tamoxifeno - Raloxifeno - Terapia hormonal sustitutiva - Anticonceptivos orales	Quimioterapia		
PROCESOS O MANIPULACIONES LOCALES	Catéter venoso central	- TVP-ETE previa - Férula/vendaje MMII por trauma		
OTROS	- Edad>60 - Obesidad (IMC>28) - Tabaquismo (>30 cig/día) - Institucionalización	Encamamiento >4 días		

MMII=miembros inferiores, ICC= insuficiencia cardiaca congestiva, IRC= insuficiencia renal crónica (creatinina sérica>2 mg/dL), AVCA=accidente vasculo-cerebral agudo, IAM= infarto agudo de miocardio, IMC=índice de masa corporal, TVP-ETE=trombosis venosa profunda o enfermedad tromboembólica venosa.

* considerar individualmente.

MANIPULACIONES DE UCI:

- Ventilación mecánica
- Infusión IV fármacos sedantes
- Infusión IV fármacos relajantes musculares
- Infusión IV fármacos vasoactivos

CÁLCULO DEL RIESGO AJUSTADO (RA)

	VALOR	RIESGO AJUSTADO (RA) (suma de valores)
PROCESOS MÉDICOS (GRIS): mínimo 1		
OTRAS CIRCUNSTANCIAS DE RIESGO (RESTO)		

RECOMENDACIÓN

RIESGO AJUSTADO (RA)	RECOMENDACIÓN
1-3	Considerar el uso de medidas físicas
4	- DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA (si la puntuación se alcanza combinando procesos médicos con otras circunstancias) - DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA (si la puntuación se alcanza considerando procesos médicos solamente)
>4	DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA

-
- 4. OTRAS MEDIDAS DE PROFILAXIS TOMBOEMBÓLICA** (valorar durante el ingreso y en el informe de alta)
- 4.1 FÍSICAS (compresión neumática intermitente, vendaje, medias de compresión gradual, posición de Tredelemburg)
 - 4.2 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (AAS, clopidogrel, ticlopidina, triflusal, dipiridamol, otros)
-

- 5. POSIBLES CONTRAINDICACIONES PARA EL EMPLEO DE HEPARINA** (valorar el día del corte tanto si el paciente recibe HBPM como si no)
- 5.1 ALERGIA A HEPARINA
 - 5.2 TROMBOPENIA (valor)
 - 5.3 HEMORRAGIA RECIENTE (especificar tipo)
 - 5.4 ÚLCERA GASTRODUODENAL ACTIVA
 - 5.5 TRASTORNO DE LA COAGULACIÓN (especificar tipo)
 - 5.5.1 INR (valor)
 - 5.5.2 TPTA (valor)
 - 5.5.3 Ratio protrombina (valor)
 - 5.6 ENDOCARDITIS BACTERIANA AGUDA
 - 5.7 TRAUMATISMOS O CIRUGÍA RECIENTE OCULAR O DEL SNC
 - 5.8 HTA DESCONTROLADA ≥ 3 DÍAS (PAS >20 , PAD >12)
 - 5.9 FUNCIÓN RENAL (valor creatinina basal)
 - 5.10 OTROS (especificar)
-

PAUTA DE TRATAMIENTO CON HBPM (si procede)

- 6. PAUTA EMPLEADA**
- 6.1 TIPO DE DOSIFICACIÓN
 - 6.1.1 DOSIS DE RIESGO MODERADO
 - 6.1.2 DOSIS DE RIESGO ALTO
 - 6.1.3 DOSIS DE RIESGO MUY ALTO
 - 6.2 SE MANTIENE LA MISMA PAUTA TODO EL PERIODO
 - 6.2.1 SÍ
 - 6.2.2 NO
 - 6.3 COINCIDE LA DOSIFICACIÓN CON LA RECOMENDADA SEGÚN EL RIESGO
 - 6.3.1 SÍ
 - 6.3.2 NO
- 7. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**
- 7.1 Fecha inicio
 - 7.2 Fecha fin
 - 7.3 Fecha alta hospitalaria
 - 7.4 Motivo de finalización
 - Fin de profilaxis
 - Otros (cambio a dosis de tratamiento, cambio a otro tto. profiláctico, reacción adversa, éxitus, otros)
-

- 8. SEGURIDAD** (valorar durante todo el periodo de tratamiento)
- 8.1 HEMORRAGIA: especificar (retroperitoneal, intracraneal, intraocular, digestiva, hematemesis, rectorragia, epistaxis, hematuria, hemorragia gingival...)
 - 8.1.1 Requiere transfusión.
 - 8.1.2 Da lugar a un evento clínico serio o potencialmente mortal o precisa de una intervención médica o quirúrgica para controlarla.
 - 8.1.3 Da lugar a una disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dL.
 - 8.1.4 Da lugar a la suspensión del tratamiento con HBPM.
 - 8.2 TROMBOCITOPENIA (valor/es)
 - 8.3 OTRAS

1. DATOS DEL PACIENTE

1.1 NHC	1.4 CAMA	1.7 PESO (Kg)
1.2 NOMBRE (iniciales)	1.5 SEXO (M/H)	1.8 ALTURA (cm)
1.3 SERVICIO	1.6 EDAD (día del corte)	1.9 IMC

2. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

- 2.1 ANESTESIA
 - 2.1.1 LOCO-REGIONAL
 - 2.1.1.1 Anestesia espinal única
 - 2.1.1.2 Anestesia epidural continua
 - 2.1.2 GENERAL
- 2.2 TIPO DE INTERVENCIÓN (describir)
- 2.3 DURACIÓN

3. VALORACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO (valorar el día del corte)

FACTORES DE RIESGO ADICIONALES

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Embarazo/ Puerperio - Paresia importante MMII como secuela - Neoplasia - ICC - IRC-síndrome nefrótico - Infección aguda grave - Trombofilia - EPOC descompensado - AVCA con plejía MMII - Catéter venoso central | <ul style="list-style-type: none"> - TVP-ETE previa - Obesidad (IMC>28) - Tabaquismo (>30 cig/día) - Encamamiento o inmovilización >4 días - Fármacos: tamoxifeno, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva, anticonceptivos orales. - Quimioterapia/Radioterapia - Otros (especificar) |
|---|---|

MMII=miembros inferiores, ICC= insuficiencia cardiaca congestiva, IRC= insuficiencia renal crónica (creatinina sérica>2 mg/dL), AVCA=accidente vasculo-cerebral agudo, IMC=índice de masa corporal, TVP-ETE=trombosis venosa profunda o enfermedad tromboembólica venosa.

RECOMENDACIÓN (7th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy, Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 1999; 12 (2):49-90)

- Politraumatismos: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA.
- Cirugía electiva de cadera y rodilla: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA.
- Cirugía traumática de pelvis, cadera y MMII: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA.
- Tratamiento conservador de las fracturas de MMII:
 - o > 40 años
 - Con factores de riesgo: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA.
 - Sin otros factores de riesgo: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA.
 - o < 40 años sin otros factores de riesgo: NO NECESITA PROFILAXIS CON HBPM.
- Cirugía artroscópica de rodilla:
 - o > 40 años
 - Con 3 ó más factores de riesgo o con antecedentes de ETEV previa: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA.
 - Sin otros factores de riesgo: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA.
 - o < 40 años sin otros factores de riesgo: NO NECESITA PROFILAXIS CON HBPM.
- Traumatismos de MMII con lesiones de ligamentos o partes blandas:
 - o > 40 años
 - Con 3 ó más factores de riesgo o con antecedentes de TVP-ETE previa: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA.
 - o < 40 años sin otros factores de riesgo: NO NECESITA PROFILAXIS CON HBPM.

4. OTRAS MEDIDAS DE PROFILAXIS TOMBOEMBÓLICA (valorar durante el ingreso y en el informe de alta)

- 4.1 FÍSICAS (compresión neumática intermitente, vendaje, medias de compresión gradual, posición de Tredelemburg)
- 4.2 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (AAS, clopidogrel, ticlopidina, triflusal, dipyridamol, otros)

- 5. POSIBLES CONTRAINDICACIONES PARA EL EMPLEO DE HEPARINA** (valorar el día del corte tanto si el paciente recibe HBPM como si no)
- 5.1 ALERGIA A HEPARINA
 - 5.2 TROMBOPENIA (valor)
 - 5.3 HEMORRAGIA RECIENTE (especificar tipo)
 - 5.4 ÚLCERA GASTRODUODENAL ACTIVA
 - 5.5 TRASTORNO DE LA COAGULACIÓN (especificar tipo)
 - 5.5.1 INR (valor)
 - 5.5.2 TPTA (valor)
 - 5.5.3 Ratio protrombina (valor)
 - 5.6 ENDOCARDITIS BACTERIANA AGUDA
 - 5.7 TRAUMATISMOS O CIRUGÍA RECIENTE OCULAR O DEL SNC
 - 5.8 HTA DESCONTROLADA ≥ 3 DÍAS (PAS >20 , PAD >12)
 - 5.9 FUNCIÓN RENAL (valor creatinina basal)
 - 5.10 OTROS (especificar)
-

PAUTA DE TRATAMIENTO CON HBPM (si procede)

- 6. HORAS DESDE LAS ADMINISTRACIÓN DE LA 1ª DOSIS HASTA LA ANESTESIA
 - 6.1 12 horas antes de la intervención
 - 6.2 <12 horas antes de la intervención
 - 6.3 Después de la intervención
 - 7. ANESTESIA EPIDURAL CONTINUA
 - 7.1 Horas transcurridas hasta la retirada del catéter
 - 7.2 Horas transcurridas desde la retirada del catéter hasta la administración de la siguiente dosis de HBPM (al menos 4 h)
 - 7.3 Si hay una dosis de HBPM durante la infusión epidural:
 - 7.3.1 Horas que transcurren desde la inserción del catéter hasta la administración de esa dosis (al menos 4 h).
 - 7.3.2 Horas que transcurren desde la administración de esa dosis hasta la retirada del catéter (al menos 12 h).
 - 8. PAUTA EMPLEADA
 - 8.1 TIPO DE DOSIFICACIÓN
 - 8.1.1 DOSIS DE RIESGO MODERADO
 - 8.1.2 DOSIS DE RIESGO ALTO
 - 8.1.3 DOSIS DE RIESGO MUY ALTO
 - 8.2 SE MANTIENE LA MISMA PAUTA TODO EL PERIODO
 - 8.2.1 SÍ
 - 8.2.2 NO
 - 8.3 COINCIDE LA DOSIFICACIÓN CON LA RECOMENDADA SEGÚN EL RIESGO
 - 8.3.1 SÍ
 - 8.3.2 NO
 - 9. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
 - 9.1 Fecha inicio
 - 9.2 Fecha fin
 - 9.3 Fecha alta hospitalaria
 - 9.4 Motivo de finalización
 - Fin de profilaxis
 - Otros (cambio a dosis de tratamiento, cambio a otro tto. profiláctico, reacción adversa, éxitus, otros)
-

10. SEGURIDAD (valorar durante todo el periodo de tratamiento)

- 10.1 HEMORRAGIA: especificar (retroperitoneal, intracraneal, intraocular, de la herida quirúrgica, digestiva, hematemesis, rectorragia, epistaxis, hematuria, hemorragia gingival...)
 - 10.1.1 Requiere transfusión.
 - 10.1.2 Da lugar a un evento clínico serio o potencialmente mortal o precisa de una intervención médica o quirúrgica para controlarla.
 - 10.1.3 Da lugar a una disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dL.
 - 10.1.4 Da lugar a la suspensión del tratamiento con HBPM.
- 10.2 TROMBOPENIA
- 10.3 OTRAS

1. DATOS DEL PACIENTE

1.1 NHC	1.4 CAMA	1.7 PESO (Kg)
1.2 NOMBRE (iniciales)	1.5 SEXO (M/H)	1.8 ALTURA (cm)
1.3 SERVICIO	1.6 EDAD (día del corte)	1.9 IMC

2. VALORACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO (guía PRETEMED) (valorar el día del corte)

	PESOS AJUSTADOS			
	1	2	3	4
PROCESOS MÉDICOS	- Embarazo/ Puerperio - Paresia importante MMII como secuela - Viaje avión >6h	- Neoplasia - ICC - IRC-síndrome nefrótico - Infección aguda grave - Trombofilia*	- EPOC descompensado - AVCA con plejía MMII	IAM ingresado
FÁRMACOS	- Tamoxifeno - Raloxifeno - Terapia hormonal sustitutiva - Anticonceptivos orales	Quimioterapia		
PROCESOS O MANIPULACIONES LOCALES	Catéter venoso central	- TVP-E TE previa - Férula/vendaje MMII por trauma		
OTROS	- Edad>60 - Obesidad (IMC>28) - Tabaquismo (>30 cig/día) - Institucionalización	Encamamiento >4 días		

MMII=miembros inferiores, ICC= insuficiencia cardiaca congestiva, IRC= insuficiencia renal crónica (creatinina sérica>2 mg/dL), AVCA=accidente vasculo-cerebral agudo, IAM= infarto agudo de miocardio, IMC=índice de masa corporal, TVP-E TE=trombosis venosa profunda o enfermedad tromboembólica venosa.

* considerar individualmente.

OTROS (Especificar. No puntúan):

CÁLCULO DEL RIESGO AJUSTADO (RA)

	VALOR	RIESGO AJUSTADO (RA) (suma de valores)
PROCESOS MÉDICOS (GRIS): mínimo 1		
OTRAS CIRCUNSTANCIAS DE RIESGO (RESTO)		

RECOMENDACIÓN

RIESGO AJUSTADO (RA)	RECOMENDACIÓN
1-3	Considerar el uso de medidas físicas
4	- DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA (si la puntuación se alcanza combinando procesos médicos con otras circunstancias) - DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA (si la puntuación se alcanza considerando procesos médicos solamente)
>4	DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA

- 3. OTRAS MEDIDAS DE PROFILAXIS TOMBOEMBÓLICA** (valorar durante el ingreso y en el informe de alta)
- 3.1 FÍSICAS (compresión neumática intermitente, vendaje, medias de compresión gradual, posición de Tredelemburg)
 - 3.2 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (AAS, clopidogrel, ticlopidina, triflusal, dipiridamol, otros)
-

- 4. POSIBLES CONTRAINDICACIONES PARA EL EMPLEO DE HEPARINA** (valorar el día del corte tanto si el paciente recibe HBPM como si no)
- 4.1 ALERGIA A HEPARINA
 - 4.2 TROMBOPENIA (valor)
 - 4.3 HEMORRAGIA RECIENTE (especificar tipo)
 - 4.4 ÚLCERA GASTRODUODENAL ACTIVA
 - 4.5 TRASTORNO DE LA COAGULACIÓN (especificar tipo)
 - 4.5.1 INR (valor)
 - 4.5.2 TPTA (valor)
 - 4.5.3 Ratio protrombina (valor)
 - 4.6 ENDOCARDITIS BACTERIANA AGUDA
 - 4.7 TRAUMATISMOS O CIRUGÍA RECIENTE OCULAR O DEL SNC
 - 4.8 HTA DESCONTROLADA \geq 3 DÍAS (PAS $>$ 20, PAD $>$ 12)
 - 4.9 FUNCIÓN RENAL (valor creatinina basal)
 - 4.10 OTROS (especificar)
-

PAUTA DE TRATAMIENTO CON HBPM (si procede)

- 5. PAUTA EMPLEADA**
- 5.1 TIPO DE DOSIFICACIÓN
 - 5.1.1 DOSIS DE RIESGO MODERADO
 - 5.1.2 DOSIS DE RIESGO ALTO
 - 5.1.3 DOSIS DE RIESGO MUY ALTO
 - 5.2 SE MANTIENE LA MISMA PAUTA TODO EL PERIODO
 - 5.2.1 SÍ
 - 5.2.2 NO
 - 5.3 COINCIDE LA DOSIFICACIÓN CON LA RECOMENDADA SEGÚN EL RIESGO
 - 5.3.1 SÍ
 - 5.3.2 NO
- 6. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO**
- 6.1 Fecha inicio
 - 6.2 Fecha fin
 - 6.3 Fecha alta hospitalaria
 - 6.4 Motivo de finalización
 - Fin de profilaxis
 - Otros (cambio a dosis de tratamiento, cambio a otro tto. profiláctico, reacción adversa, éxitus, otros)
-

- 7. SEGURIDAD** (valorar durante todo el periodo de tratamiento)
- 7.1 HEMORRAGIA: especificar (retroperitoneal, intracraneal, intraocular, digestiva, hematemesis, rectorragia, epistaxis, hematuria, hemorragia gingival...)
 - 7.1.1 Requiere transfusión.
 - 7.1.2 Da lugar a un evento clínico serio o potencialmente mortal o precisa de una intervención médica o quirúrgica para controlarla.
 - 7.1.3 Da lugar a una disminución de la hemoglobina \geq 2 g/dL.
 - 7.1.4 Da lugar a la suspensión del tratamiento con HBPM.
 - 7.2 TROMBOCITOPENIA (valor/es)
 - 7.3 OTRAS

1. DATOS DEL PACIENTE

1.1 NHC	1.4 CAMA	1.7 PESO (Kg)
1.2 NOMBRE (iniciales)	1.5 SEXO (M/H)	1.8 ALTURA (cm)
1.3 SERVICIO	1.6 EDAD (día del corte)	1.9 IMC

2. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

- 2.1 ANESTESIA
 - 2.1.1 LOCO-REGIONAL
 - 2.1.1.1 Anestesia espinal única
 - 2.1.1.2 Anestesia epidural continua
 - 2.1.1.3 Local
 - 2.1.2 GENERAL
- 2.2 TIPO DE INTERVENCIÓN (describir)
- 2.3 DURACIÓN

3. VALORACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO (valorar el día del corte)

FACTORES DE RIESGO ADICIONALES

- Edad > 60
- Embarazo/ Puerperio
- Paresia importante MMII como secuela
- Neoplasia
- ICC
- IRC-síndrome nefrótico
- Infección aguda grave
- Trombofilia
- EPOC descompensado
- AVCA con plejía MMII
- Catéter venoso central
- Férula/vendaje MMII por trauma
- TVP-ETE previa
- Obesidad (IMC > 28)
- Tabaquismo (> 30 cig/día)
- Encamamiento o inmovilización > 4 días
- Fármacos: tamoxifeno, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva, anticonceptivos orales.
- Quimioterapia/ radioterapia
- Otros (especificar)

MMII=miembros inferiores, ICC= insuficiencia cardiaca congestiva, IRC= insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 2 mg/dL), AVCA=accidente vasculo-cerebral agudo, IMC=índice de masa corporal, TVP-ETE=trombosis venosa profunda o enfermedad tromboembólica venosa.

RECOMENDACIÓN (7th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy)

GINECOLOGÍA

- CIRUGÍA MENOR de duración ≤ 30 min y enfermedad benigna: NO NECESITA PROFILAXIS CON HBPM
- CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA
 - o Sin factores de riesgo adicionales: NO NECESITA PROFILAXIS CON HBPM
 - o Con factores de riesgo adicionales: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA o ALTA
- CIRUGÍA MAYOR
 - o Enfermedad benigna
 - sin factores de riesgo adicionales: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA
 - con factores de riesgo adicionales: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA
 - o Enfermedad maligna: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA

CIRUGÍA VASCULAR

- SIN factores de riesgo adicionales: NO NECESITA PROFILAXIS CON HBPM
- CON factores de riesgo adicionales: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA o ALTA

Factores de riesgo adicionales asociados a los pacientes de cirugía vascular (sumar a los ya establecidos):

- Isquemia MMII
- Duración de la intervención > 3 horas
- Trauma local intraoperatorio, incluida una lesión vascular.

UROLOGÍA

- CIRUGÍA transuretral u otros procedimientos menores:
 - o Sin factores de riesgo adicionales: NO NECESITA PROFILAXIS CON HBPM
 - o Con múltiples (>2) factores de riesgo adicionales: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA o ALTA
- CIRUGÍA abierta: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA o ALTA

NEUROCIRUGÍA

- INTRACRANEAL: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA o ALTA con inicio postoperatorio
- CIRUGÍA ELECTIVA DE MÉDULA ESPINAL
 - o Sin factores de riesgo adicionales: NO NECESITA PROFILAXIS CON HBPM
 - o Con factores de riesgo adicionales: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA o ALTA con inicio postoperatorio
- LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA. Si hay hematoma periespinal iniciar tras su recuperación

ORL Y OFTALMOLOGÍA

	PESOS AJUSTADOS			
	1	2	3	4
PROCESOS MÉDICOS	- Embarazo/ Puerperio - Paresia importante MMII como secuela - Viaje avión >6h	- Neoplasia - ICC - IRC-síndrome nefrótico - Infección aguda grave - Trombofilia*	- EPOC descompensado - AVCA con plejía MMII	IAM ingresado
FÁRMACOS	- Tamoxifeno - Raloxifeno - Terapia hormonal sustitutiva - Anticonceptivos orales	Quimioterapia		
PROCESOS O MANIPULACIONES LOCALES	Catéter venoso central	- TVP-ETE previa - Férula/vendaje MMII por trauma		
OTROS	- Edad>60 - Obesidad (IMC>28) - Tabaquismo (>30 cig/día) - Institucionalización	Encamamiento >4 días		

CÁLCULO DEL RIESGO AJUSTADO (RA)

	VALOR	RIESGO AJUSTADO (RA) (suma de valores)
PROCESOS MÉDICOS (GRIS): mínimo 1		
OTRAS CIRCUNSTANCIAS DE RIESGO (RESTO)		

RECOMENDACIÓN

RIESGO AJUSTADO (RA)	RECOMENDACIÓN
1-3	Considerar el uso de medidas físicas
4	- DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA (si la puntuación se alcanza combinando procesos médicos con otras circunstancias) - DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA (si la puntuación se alcanza considerando procesos médicos solamente)
>4	DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA

4. OTRAS MEDIDAS DE PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA (valorar durante el ingreso y en el informe de alta)

4.1 FÍSICAS (compresión neumática intermitente, vendaje, medias de compresión gradual, posición de Tredelemburg)

4.2 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (AAS, clopidogrel, ticlopidina, triflusal, dipiridamol, otros)

5. POSIBLES CONTRAINDICACIONES PARA EL EMPLEO DE HEPARINA (valorar el día del corte tanto si el paciente recibe HBPM como si no)

5.1 ALERGIA A HEPARINA

5.2 TROMBOPENIA (valor)

5.3 HEMORRAGIA RECIENTE (especificar tipo)

5.4 ÚLCERA GASTRODUODENAL ACTIVA

- 5.5 TRASTORNO DE LA COAGULACIÓN (especificar tipo)
 - 5.5.1 INR (valor)
 - 5.5.2 TPTA (valor)
 - 5.5.3 Ratio protrombina (valor)
 - 5.6 ENDOCARDITIS BACTERIANA AGUDA
 - 5.7 TRAUMATISMOS O CIRUGÍA RECIENTE OCULAR O DEL SNC
 - 5.8 HTA DESCONTROLADA \geq 3 DÍAS (PAS $>$ 20, PAD $>$ 12)
 - 5.9 FUNCIÓN RENAL (valor creatinina basal)
 - 5.10 OTROS (especificar)
-

PAUTA DE TRATAMIENTO CON HBPM (si procede)

- 6. HORAS DESDE LAS ADMINISTRACIONES DE LA 1ª DOSIS HASTA LA ANESTESIA
 - 6.1 12 horas antes de la intervención
 - 6.2 $<$ 12 horas antes de la intervención
 - 6.3 Después de la intervención
 - 7. ANESTESIA EPIDURAL CONTINUA
 - 7.1 Horas transcurridas hasta la retirada del catéter
 - 7.2 Horas transcurridas desde la retirada del catéter hasta la administración de la siguiente dosis de HBPM (al menos 4 h)
 - 7.3 Si hay una dosis de HBPM durante la infusión epidural:
 - 7.3.1 Horas que transcurren desde la inserción del catéter hasta la administración de esa dosis (al menos 4 h).
 - 7.3.2 Horas que transcurren desde la administración de esa dosis hasta la retirada del catéter (al menos 12 h).
 - 8. PAUTA EMPLEADA
 - 8.1 TIPO DE DOSIFICACIÓN
 - 8.1.1 DOSIS DE RIESGO MODERADO
 - 8.1.2 DOSIS DE RIESGO ALTO
 - 8.1.3 DOSIS DE RIESGO MUY ALTO
 - 8.2 SE MANTIENE LA MISMA PAUTA TODO EL PERIODO
 - 8.2.1 SÍ
 - 8.2.2 NO
 - 8.3 COINCIDE LA DOSIFICACIÓN CON LA RECOMENDADA SEGÚN EL RIESGO (valorar en cada caso concreto)
 - 8.3.1 SÍ
 - 8.3.2 NO
 - 9. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
 - 9.1 Fecha inicio
 - 9.2 Fecha fin
 - 9.3 Fecha alta hospitalaria
 - 9.4 Motivo de finalización
 - Fin de profilaxis
 - Otros (cambio a dosis de tratamiento, cambio a otro tto. profiláctico, reacción adversa, éxitus, otros)
-

10. SEGURIDAD (valorar durante todo el periodo de tratamiento)

- 10.1 HEMORRAGIA: especificar (retroperitoneal, intracraneal, intraocular, de la herida quirúrgica, digestiva, hematemesis, rectorragia, epistaxis, hematuria, hemorragia gingival...)
 - 10.1.1 Requiere transfusión.
 - 10.1.2 Da lugar a un evento clínico serio o potencialmente mortal o precisa de una intervención médica o quirúrgica para controlarla.
 - 10.1.3 Da lugar a una disminución de la hemoglobina \geq 2 g/dL.
 - 10.1.4 Da lugar a la suspensión del tratamiento con HBPM.
- 10.2 TROMBOPENIA
- 10.3 OTRAS

1. DATOS DEL PACIENTE

- | | | |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 1.1 NHC | 1.4 CAMA | 1.7 PESO (Kg) |
| 1.2 NOMBRE
(iniciales) | 1.5 SEXO (M/H) | 1.8 ALTURA (cm) |
| 1.3 SERVICIO | 1.6 EDAD (día del
corte) | 1.9 IMC |

2. INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

- 2.1 ANESTESIA
 - 2.1.1 LOCO-REGIONAL
 - 2.1.1.1 Anestesia espinal única
 - 2.1.1.2 Anestesia epidural continua
 - 2.1.2 GENERAL
- 2.2 TIPO DE INTERVENCIÓN (describir)

2.3 DURACIÓN

3. VALORACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO (valorar el día del corte)**FACTORES DE RIESGO ADICIONALES**

- Embarazo/ Puerperio
- Paresia importante MMII como secuela
- Neoplasia
- ICC
- IRC-síndrome nefrótico
- Infección aguda grave
- Trombofilia
- EPOC descompensado
- AVCA con plejía MMII
- Catéter venoso central
- Férula/vendaje MMII por trauma
- TVP-ETE previa
- Obesidad (IMC>28)
- Tabaquismo (>=30 cig/día)
- Encamamiento o inmovilización >4 días
- Fármacos: tamoxifeno, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva, anticonceptivos orales.
- Quimioterapia/radioterapia
- Otros (especificar)

MMII=miembros inferiores, ICC= insuficiencia cardiaca congestiva, IRC= insuficiencia renal crónica (creatinina sérica>2 mg/dL), AVCA=accidente vasculo-cerebral agudo, IMC=índice de masa corporal, TVP-ETE=trombosis venosa profunda o enfermedad tromboembólica venosa.

RECOMENDACIÓN (7th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy)

- CIRUGÍA MAYOR:
 - o Con factores de riesgo adicionales: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA.
 - o Sin factores de riesgo adicionales
 - >40 años: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA.
 - <40 años: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA.
- CIRUGÍA MENOR:
 - o Con factores de riesgo adicionales:
 - >40 años: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA.
 - <40 años: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADO.
 - o Sin factores de riesgo adicionales:
 - >60 años: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM ALTA.
 - 40-60 años: DOSIS PROFILÁCTICA HBPM MODERADA.
 - <40 años: NO NECESITA PROFILAXIS CON HBPM.

4. OTRAS MEDIDAS DE PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA (valorar durante el ingreso y en el informe de alta)

- 4.1 FÍSICAS (compresión neumática intermitente, vendaje, medias de compresión gradual, posición de Tredelemburg)
- 4.2 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (AAS, clopidogrel, ticlopidina, triflusal, dipiridamol, otros)

- 5. POSIBLES CONTRAINDICACIONES PARA EL EMPLEO DE HEPARINA** (valorar el día del corte tanto si el paciente recibe HBPM como si no)
- 5.1 ALERGIA A HEPARINA
 - 5.2 TROMBOPENIA (valor)
 - 5.3 HEMORRAGIA RECIENTE (especificar tipo)
 - 5.4 ÚLCERA GASTRODUODENAL ACTIVA
 - 5.5 TRASTORNO DE LA COAGULACIÓN (especificar tipo)
 - 5.5.1 INR (valor)
 - 5.5.2 TPTA (valor)
 - 5.5.3 Ratio protrombina (valor)
 - 5.6 ENDOCARDITIS BACTERIANA AGUDA
 - 5.7 TRAUMATISMOS O CIRUGÍA RECIENTE OCULAR O DEL SNC
 - 5.8 HTA DESCONTROLADA \geq 3 DÍAS (PAS $>$ 20, PAD $>$ 12)
 - 5.9 FUNCIÓN RENAL (valor creatinina basal)
 - 5.10 OTROS (especificar)
-

PAUTA DE TRATAMIENTO CON HBPM (si procede)

- 6. HORAS DESDE LA ADMINISTRACIÓN DE LA 1ª DOSIS HASTA LA ANESTESIA
 - 6.1 12 horas antes de la intervención
 - 6.2 $<$ 12 horas antes de la intervención
 - 6.3 Después de la intervención
 - 7. ANESTESIA EPIDURAL CONTINUA
 - 7.1 Horas transcurridas hasta la retirada del catéter
 - 7.2 Horas transcurridas desde la retirada del catéter hasta la administración de la siguiente dosis de HBPM (al menos 4 h)
 - 7.3 Si hay una dosis de HBPM durante la infusión epidural:
 - 7.3.1 Horas que transcurren desde la inserción del catéter hasta la administración de esa dosis (al menos 4 h).
 - 7.3.2 Horas que transcurren desde la administración de esa dosis hasta la retirada del catéter (al menos 12 h).
 - 8. PAUTA EMPLEADA
 - 8.1 TIPO DE DOSIFICACIÓN
 - 8.1.1 DOSIS DE RIESGO MODERADO
 - 8.1.2 DOSIS DE RIESGO ALTO
 - 8.1.3 DOSIS DE RIESGO MUY ALTO
 - 8.2 SE MANTIENE LA MISMA PAUTA TODO EL PERIODO
 - 8.2.1 SÍ
 - 8.2.2 NO
 - 8.3 COINCIDE LA DOSIFICACIÓN CON LA RECOMENDADA SEGÚN EL RIESGO
 - 8.3.1 SÍ
 - 8.3.2 NO
 - 9. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
 - 9.1 Fecha inicio
 - 9.2 Fecha fin
 - 9.3 Fecha alta hospitalaria
 - 9.4 Motivo de finalización
 - Fin de profilaxis
 - Otros (cambio a dosis de tratamiento, cambio a otro tto. profiláctico, reacción adversa, éxitus, otros)
-

10. SEGURIDAD (valorar durante todo el periodo de tratamiento)

- 10.1 HEMORRAGIA: especificar (retroperitoneal, intracraneal, intraocular, de la herida quirúrgica, digestiva, hematemesis, rectorragia, epistaxis, hematuria, hemorragia gingival...)
 - 10.1.1 Requiere transfusión.
 - 10.1.2 Da lugar a un evento clínico serio o potencialmente mortal o precisa de una intervención médica o quirúrgica para controlarla.
 - 10.1.3 Da lugar a una disminución de la hemoglobina \geq 2 g/dL.
 - 10.1.4 Da lugar a la suspensión del tratamiento con HBPM.
- 10.2 TROMBOPENIA
- 10.3 OTRAS

Anexo 3. Algoritmos aplicados en los pacientes que desarrollaron hemorragia digestiva.

Algoritmo de Naranjo en los pacientes que desarrollaron hemorragia digestiva.

Paciente 1

“MÉTODO DE NARANJO”		SÍ	NO	NO SABE
1.	¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2.	¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
3.	¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4.	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
5.	¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6.	¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?	-1	+1	0
7.	¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	+1	0	0
8.	¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, o menos severa cuando la dosis disminuyó?	+1	0	0
9.	¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10.	¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
11.	TOTAL	4		

- REACCIÓN ADVERSA **DEFINITIVA**: PUNTUACIÓN ≥ 9
- REACCIÓN ADVERSA **PROBABLE**: PUNTUACIÓN 5-8
- REACCIÓN ADVERSA **POSIBLE**: PUNTUACIÓN 1-4
- REACCIÓN ADVERSA **DUDOSA**: PUNTUACIÓN ≤ 0

Paciente 2

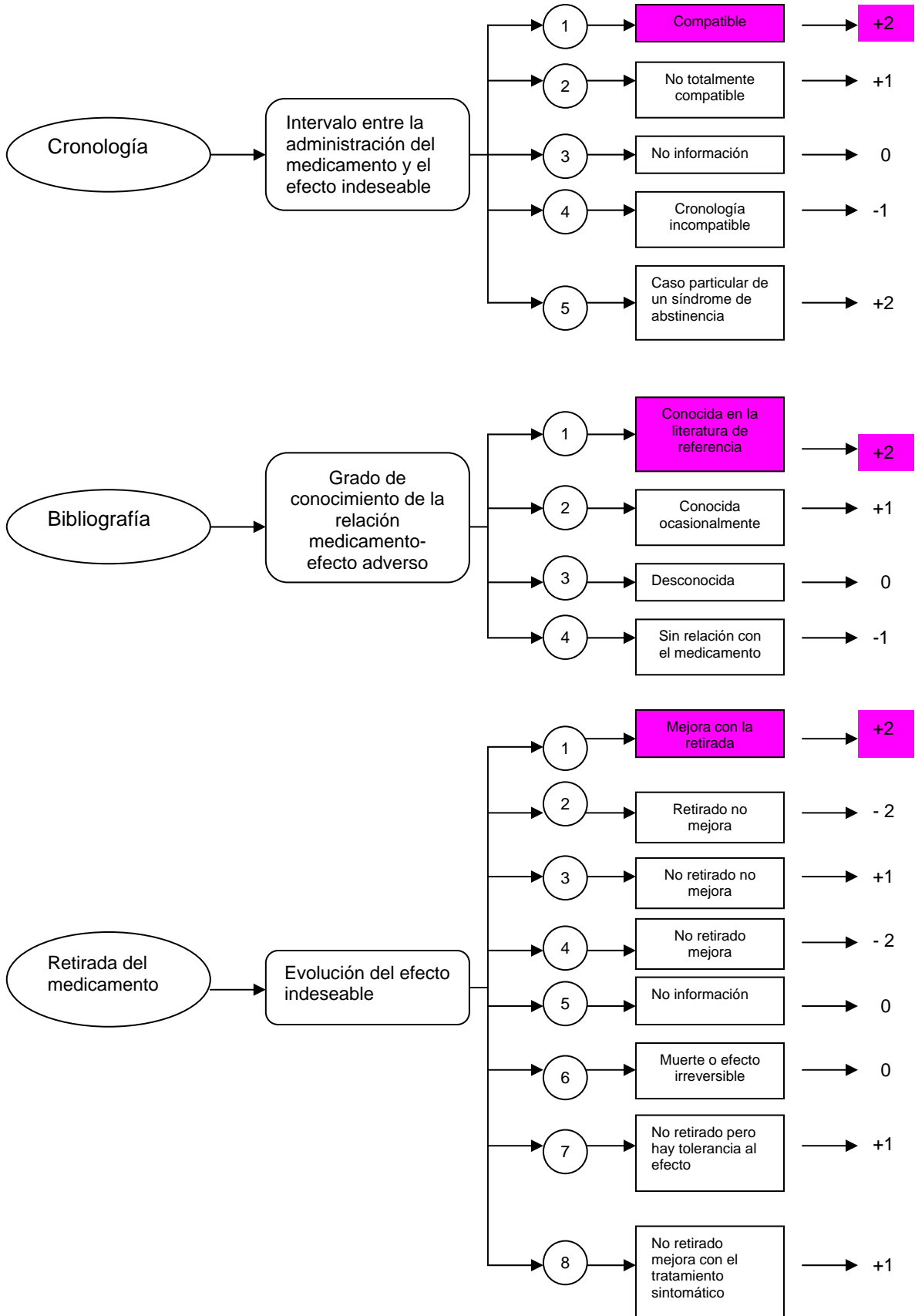
<u>“MÉTODO DE NARANJO”</u>	SÍ	NO	NO SABE
1. ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (distintas a medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Aparece la reacción de nuevo al administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, o menos severa cuando la dosis disminuyó?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0
11. TOTAL		4	

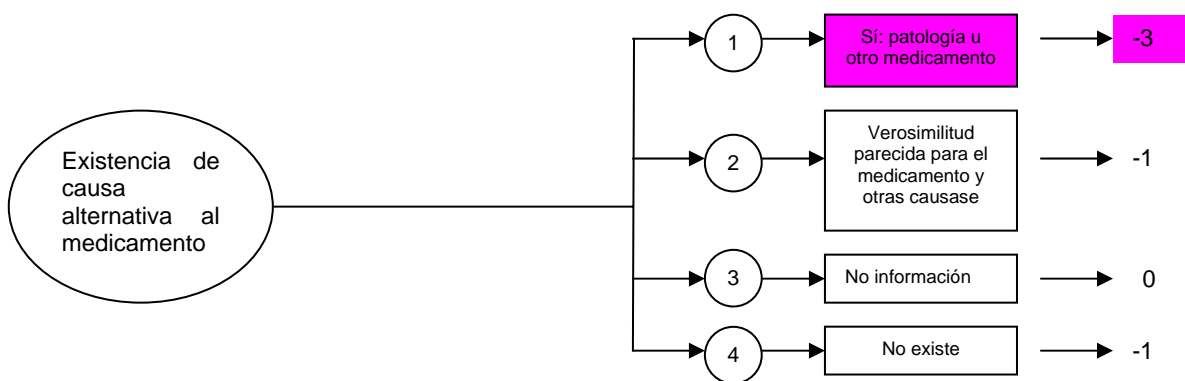
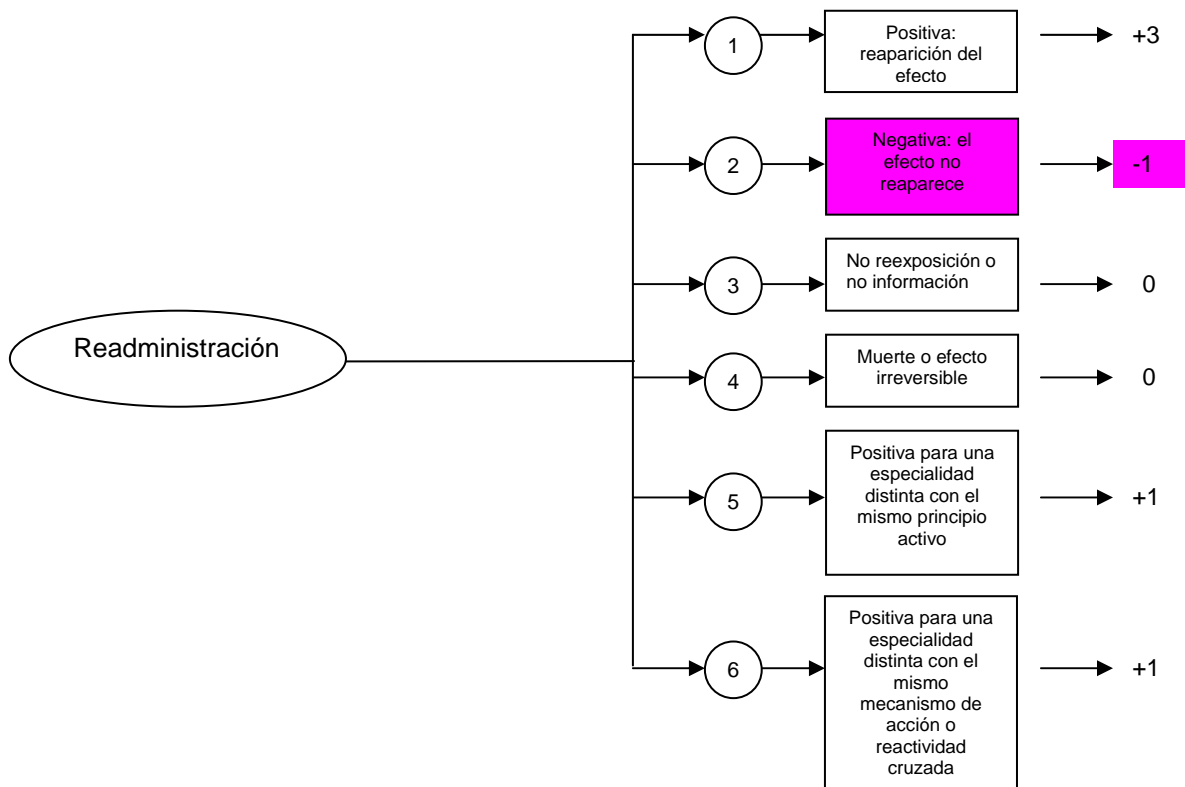
- REACCIÓN ADVERSA **DEFINITIVA**: PUNTUACIÓN ≥ 9
- REACCIÓN ADVERSA **PROBABLE**: PUNTUACIÓN 5-8
- REACCIÓN ADVERSA **POSIBLE**: PUNTUACIÓN 1-4
- REACCIÓN ADVERSA **DUDDOSA**: PUNTUACIÓN ≤ 0

Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia en los pacientes que desarrollaron hemorragia digestiva.

Paciente 1

①



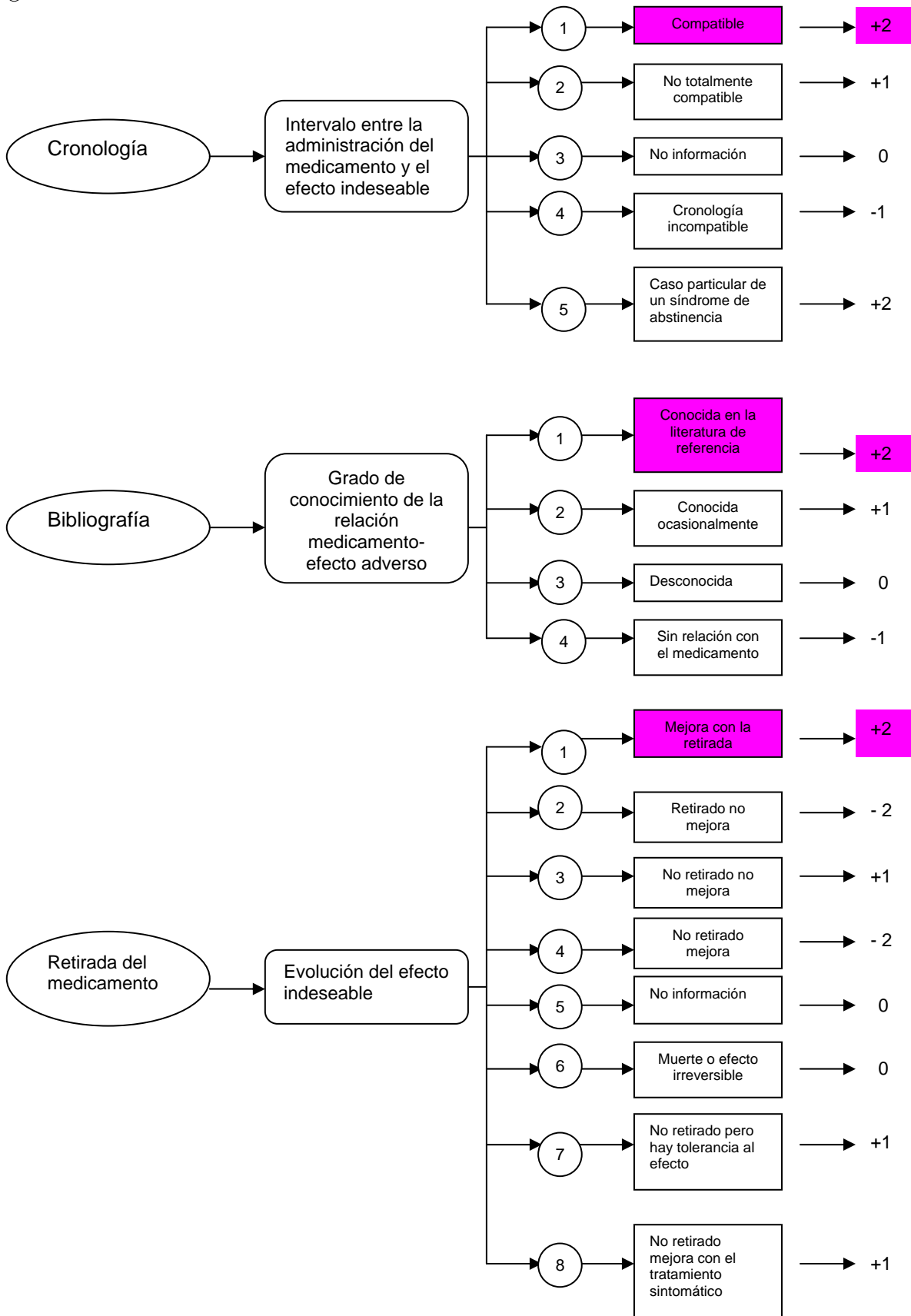


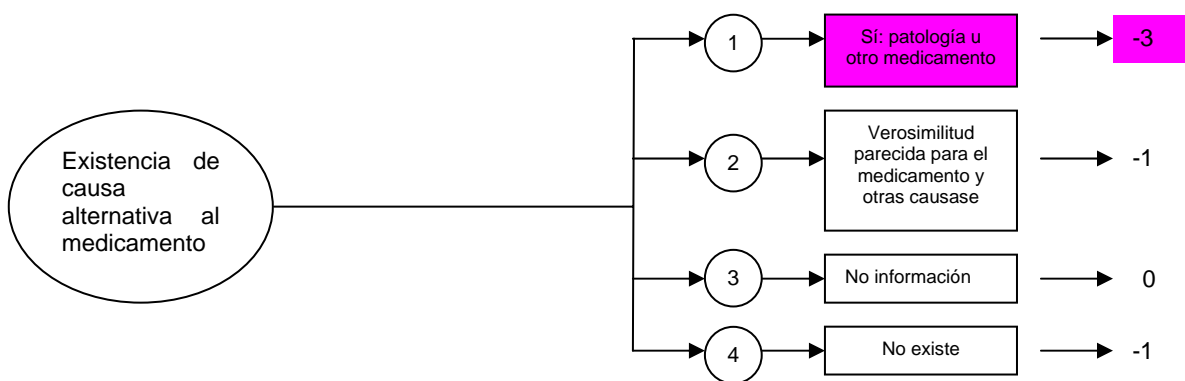
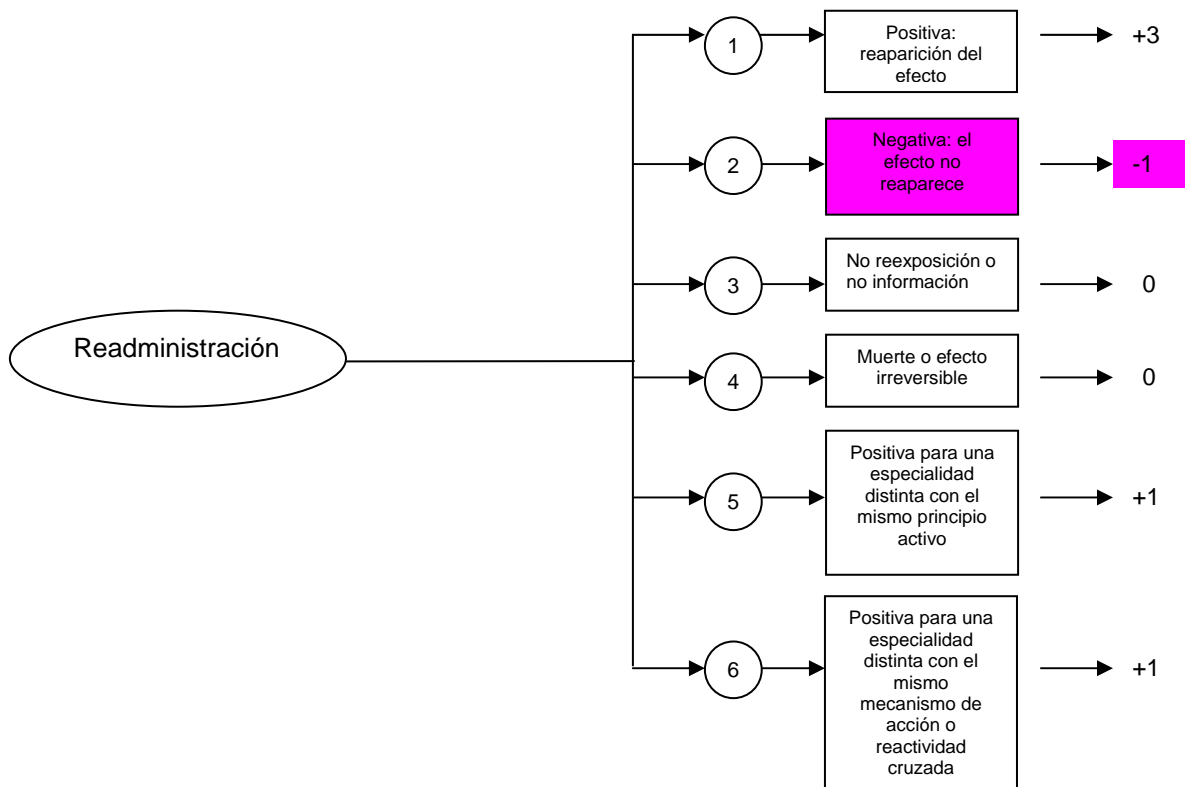
Categorías de probabilidad:

- Improbable <0
- **Condiciónal 1-3**
- Posible 4-5
- Probable 6-7
- Definida >8

Paciente 2

①





Categorías de probabilidad:

- Improbable <0
- **Condiciónal 1-3**
- Posible 4-5
- Probable 6-7
- Definida >8

Anexo 4. Algoritmos para dosificar las HBPM en función del aclaramiento de creatinina y de la actividad anti Xa, en pacientes con insuficiencia renal.

Modificación de la dosis inicial de HBPM según la tasa de filtrado glomerular	
Aclaramiento de creatinina	Dosis
>60 mL/minuto	Estándar
60-30 mL/minuto	Reducir la dosis un 20%
30-10 mL/minuto	Reducir la dosis un 40%
<10 mL/minuto	Reducir la dosis un 50%

Borrellas X, Monasterio J, Piera LI. Heparinas de bajo peso molecular en la insuficiencia renal. En: Rocha E, Díaz S, Alegría E. Editores. Heparinas de bajo peso molecular. Madrid: Acción médica; 2001. p. 159-167.

Ajuste de la dosis de HBPM en función de la actividad anti Xa		
Actividad anti Xa	Ajuste de dosis	Control
<0.35 U/mL	Incrementar un 25%	A las 4 horas de la dosis
0.35-0.5 U/mL	Incrementar un 10%	A las 4 horas de la dosis
0.5-1 U/mL	Mantener la misma	A las 4 horas de la dosis y después cada 48 horas
1-1.5 U/mL	Reducir un 30%	A las 4 horas de la dosis
1.5-2 U/mL	No administrar en las siguientes 24 horas. Reducir un 40% la siguiente dosis.	A las 4 horas de la dosis
>2 U/mL	Control cada 12 horas. No administrar hasta normalizar los niveles (0.5-1 U/mL). Reducir un 50% la dosis.	A las 4 horas de la dosis

Borrellas X, Monasterio J, Piera LI. Heparinas de bajo peso molecular en la insuficiencia renal. En: Rocha E, Díaz S, Alegría E. Editores. Heparinas de bajo peso molecular. Madrid: Acción médica; 2001. p. 159-167.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Riesgo absoluto de TVP en pacientes hospitalizados.

Tabla 2. Condiciones clínicas.

Tabla 3. Alteraciones metabólicas, de los factores de la coagulación y la fibrinólisis.

Tabla 4. Niveles de riesgo tromboembólico en pacientes quirúrgicos sin profilaxis.

Tabla 5. Diferencias entre HNF y HBPM.

Tabla 6. Características farmacológicas de las HBPM.

Tabla 7. Combinaciones de factores de riesgo y recomendaciones.

Tabla 8. Pesos ajustados de las distintas circunstancias de riesgo.

Tabla 9. Características generales de los pacientes del estudio.

Tabla 10. Contraindicaciones para el empleo de HBPM.

Tabla 11. Distribución de los pacientes según la dosis empleada y el riesgo tromboembólico.

Tabla 12. Adecuación de la prescripción y la posología al riesgo tromboembólico.

Tabla 13. Distribución de pacientes según la existencia de contraindicaciones para el empleo de HBPM y la adecuación de la prescripción.

Tabla 14. Distribución de pacientes según la existencia de contraindicaciones para el empleo de HBPM y el empleo de HBPM.

Tabla 15. Distribución de los pacientes según la existencia de neoplasia y la adecuación de la prescripción.

Tabla 16. Distribución de los pacientes según la existencia de infección aguda grave y la adecuación de la prescripción.

Tabla 17. Distribución de los pacientes según la edad y la adecuación de la prescripción.

Tabla 18. Distribución de pacientes según tipo y adecuación de la prescripción y la dosis.

Tabla 19. Características generales de los pacientes médicos.

Tabla 20. Factores de riesgo asociados al empleo de HBPM.

Tabla 21. Distribución de los pacientes médicos según la dosis empleada y el riesgo tromboembólico.

Tabla 22. Adecuación de la prescripción y la posología en pacientes médicos.

Tabla 23. Distribución de pacientes según la existencia de contraindicaciones para el empleo de HBPM y la adecuación de la prescripción.

Tabla 24. Pacientes de Cirugía General.

Tabla 25. Distribución de los pacientes de Cirugía General según la dosis empleada y el riesgo tromboembólico.

Tabla 26. Pacientes de Traumatología.

Tabla 27. Pacientes de otras cirugías.

Tabla 28. Pacientes de UCI.

Tabla 29. Estudios de profilaxis tromboembólica con diseño de corte transversal.

FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de acción de la HNF y la HBPM.

Figura 2. Adecuación de la prescripción y la posología al riesgo tromboembólico.

Figura 3. Diagrama de cajas de la edad según el sexo.

Figura 4. Diagrama de cajas de la edad según el grupo de pacientes.

Figura 5. Factores de riesgo tromboembólico de los pacientes médicos.