

T.D. J/38

24936

1213034

T.D.  
5/38



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA



**ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE LA  
PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA EN  
PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE  
MIOCARDIO**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR :  
D<sup>A</sup>. CARMEN MARÍA JIMÉNEZ MARTÍN

Sevilla, Febrero 1999

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

el 96 de 14

con el número 1000000000

Sevilla

El Jefe del Departamento de Investigación

Alvaro Caffaro



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA

D. JOSÉ ANTONIO DURÁN QUINTANA, Profesor titular de Farmacología,  
Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología de la Facultad de Medicina.

D. JOSÉ MARÍA CRUZ FERNÁNDEZ, Profesor titular de Cardiología,  
Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada: **“Estudio de utilización de la profilaxis tromboembólica en pacientes con Infarto agudo de miocardio”**, que presenta **D<sup>a</sup> Carmen María Jiménez Martín**, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, ha sido realizada bajo su dirección, reuniendo a su juicio con los requisitos exigidos.

Y para que conste, firman la presente en Sevilla, a veintitres de Febrero de mil novecientos noventa y nueve.

Prof. José A. Durán Quintana

Prof. José M<sup>a</sup> Cruz Fernández



**DEDICATORIA**

A mi madre

## **AGRADECIMIENTOS**

- Al Dr. Durán Quintana, por transmitirme su entusiasmo y dedicación por la Investigación y la Farmacología Clínica, a su inestimable y paciente dirección en la realización de esta tesis, y a sus oportunas y acertadas palabras de aliento en innumerables momentos.
- Al Dr. Cruz Fernández, por sus valiosas aportaciones en la codirección de esta tesis, a su entusiasmo y disponibilidad para la realización del presente trabajo, y a su gran amabilidad.
- Al Dr. Abadin Delgado, por su amistad, su apoyo y sus consejos.
- Al Servicio de Farmacología Clínica, en especial a mis compañeros de residencia, por continuar a pesar de las adversidades en este difícil campo de la Medicina.
- A Sacri, gracias a su ordenada labor en la Secretaría de la Unidad Coronaria y a su amabilidad.
- Al personal del archivo del hospital, por su colaboración para que sea posible la investigación en nuestro hospital.
- A Fernando, por su apoyo incondicional, su paciencia, y el tiempo que le robé en la preparación de nuestra boda.

- A mi amiga Elena, por contagiarme su entusiasmo por la Farmacología y la Investigación, y por estar siempre a mi lado cuando la necesité.

- A los innumerables amigos a los que pedí socorro en mi lucha contra la informática.

## **ABREVIATURAS UTILIZADAS**

- FDA: Food and Drugs Administration.
- RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- EUM: Estudios de Utilización de Medicamentos.
- DURG: Drug Utilization Research Group.
- NCM: Nordic Council on Medicines.
- EphMRA: European Pharmaceutical Market Research Association.
- ECC: Ensayos Clínicos Controlados.
- IPMRG: International Pharmaceutical Market Research Group.
- IMS: Intercontinental Marketing Services.
- ATC: Clasificación anatómica-terapéutica-química.
- DDD: Dosis Diaria Definida.
- DDP: Dosis Diaria Prescrita.
- ESPES: Especialidades Farmacéuticas Españolas.
- ECOM: Especialidades Consumidas en la Seguridad Social.
- VI: Valor Intrínseco.
- VINE: Valor Intrínseco No Elevado.
- PROSEREME: Programas de Selección y Regulación de  
Medicamentos.
- ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa.
- TVP: Trombosis Venosa Profunda.
- TEP: Tromboembolismo Pulmonar.
- EDRF: Factor de Relajación del Endotelio.
- HNF: Heparina no fraccionada.

- AT-III: Antitrombina III.
- TTPA: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada.
- HBPM: Heparinas de Bajo Peso Molecular.
- TFPI: Inhibidor del Factor Tisular.
- t-PA: Activador Tisular del Plasminógeno.
- AVC: Accidente Vascular Cerebral.
- TP: Tiempo de protombina.
- INR: Razón Normalizada Internacional.
- ISI: Índice Internacional de Sensibilidad.
- IAM: Infarto Agudo de Miocardio.
- AAS: Ácido Acetilsalicílico.
- IMC: Índice de Masa Corporal.
- ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
- UC: Unidad Coronaria.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- HTA: Hipertensión Arterial.
- TPT: Tiempo de Tromboplastina Parcial.
- ANOVA: Análisis de la Varianza.
- AIT: Accidente Isquémico Transitorio.
- rt-PA: Activador Hístico del Plasminógeno (obtenido por ingeniería genética).



## **ÍNDICE**

---

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> -----	7
<b>1. UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS</b> -----	8
<b><u>1.1. Necesidad de evaluar el uso de medicamentos</u></b> -----	8
1.1.1. Beneficios de los medicamentos -----	8
1.1.2. Efectos indeseables -----	9
1.1.3. Coste -----	10
1.1.4. Volumen de la oferta -----	12
1.1.5. Distribución mundial -----	13
1.1.6. Situación legal -----	13
1.1.7. Formación e información sobre medicamentos -----	14
1.1.7.1. Formación sobre medicamentos -----	14
1.1.7.2. Información sobre medicamentos -----	15
<b><u>1.2. Estudios de utilización de medicamentos</u></b> -----	17
1.2.1. Concepto -----	17
1.2.2. Antecedentes -----	18
1.2.3. Clasificación -----	19
1.2.4. Objetivos -----	21
1.2.5. Perspectivas -----	21
<b><u>1.3. Métodos aplicados en los estudios de utilización de medicamentos</u></b> -----	23
1.3.1. Clasificación de los medicamentos -----	23
1.3.1.1. Clasificación anatómico-terapéutica (EphMRA) -----	23

1.3.1.2. Clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC) -----	24
1.3.1.3. Limitaciones comunes -----	25
1.3.2. Métodos cuantitativos -----	26
1.3.2.1. Cuantificación del consumo en valor económico -----	26
1.3.2.2. Cuantificación del consumo en unidades vendidas -----	27
1.3.2.3. Dosis diaria definida -----	28
a) Concepto y características -----	28
b) Cálculo -----	30
c) Ventajas -----	30
d) Limitaciones -----	31
1.3.2.4. Fuentes de información -----	33
1.3.3. Métodos cualitativos -----	34
1.3.3.1. Valor intrínseco -----	36
a) Concepto -----	36
b) Aplicaciones -----	38
c) Limitaciones -----	40
1.3.3.2. Hábitos de prescripción -----	40
a) Antecedentes -----	41
b) Metodología -----	41
c) Aplicaciones -----	44

1.3.3.3. Estudios dirigidos al usuario -----	45
a) Automedicación-----	46
b) Cumplimiento terapéutico-----	46
c) Información al paciente-----	47
<b>2. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA -----</b>	<b>49</b>
<b><u>2.1. Concepto</u> -----</b>	<b>49</b>
<b><u>2.2. Fisiopatología</u> -----</b>	<b>49</b>
<b><u>2.3. Clasificación</u> -----</b>	<b>52</b>
2.3.1. Trombosis arterial -----	52
2.3.2. Trombosis venosa -----	53
<b><u>2.4. Situaciones de riesgo tromboembólico</u>-----</b>	<b>54</b>
<b><u>2.5. Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)</u>-----</b>	<b>55</b>
<b><u>2.6. Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa</u>-----</b>	<b>59</b>
2.6.1. Métodos físicos -----	60
2.6.2. Métodos farmacológicos -----	64
2.6.2.1. Heparina no fraccionada (HNF)-----	64
2.6.2.2. Heparinas de bajo peso molecular(HBPM)-	67
2.6.2.3. Anticoagulantes orales-----	71
2.6.2.4. Antiagregantes plaquetarios-----	73
2.6.2.5. Dextranos-----	74
2.6.2.6. Otros fármacos-----	75

<b>3. UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PROFILAXIS</b>	
<b>TROMBOEMBÓLICA VENOSA -----</b>	<b>77</b>
<b><u>3.1. Patologías quirúrgicas -----</u></b>	<b>77</b>
<b><u>3.2. Patologías médicas -----</u></b>	<b>82</b>
<b><u>II PLANTEAMIENTO-----</u></b>	<b>94</b>
<b><u>III. MATERIAL Y MÉTODO-----</u></b>	<b>99</b>
<b>1. POBLACIÓN-----</b>	<b>100</b>
<b><u>1.1. Descripción de la población de referencia -----</u></b>	<b>100</b>
<b><u>1.2. Descripción de la muestra estudiada -----</u></b>	<b>100</b>
<b>2. MÉTODO-----</b>	<b>101</b>
<b><u>2.1. Diseño del estudio -----</u></b>	<b>101</b>
<b><u>2.2. Obtención de la muestra de estudio -----</u></b>	<b>102</b>
2.2.1. Cálculo del tamaño muestral -----	102
2.2.2. Selección de los pacientes -----	102
2.2.3. Recogida de datos -----	103
2.2.4. Distribución de los datos -----	104
<b><u>2.3. Variables del estudio y manejo de las mismas -----</u></b>	<b>106</b>
2.3.1. Variables principales -----	106
2.3.2. Variables secundarias -----	106
2.3.2.1. Factores de riesgo-----	106

2.3.2.2. Medicación-----	109
2.3.2.3. Contraindicaciones-----	109
<b><u>2.4. Búsqueda bibliográfica</u></b> -----	110
<b><u>2.5. Análisis estadístico</u></b> -----	110
<b>3. FIGURAS DE MATERIAL Y MÉTODO</b> -----	111
<b>4. ANEXO ( HOJA DE RECOGIDA DE DATOS)</b> -----	116
<b><u>IV. RESULTADOS</u></b> -----	121
<b>1. FACTORES DE RIESGO</b> -----	122
<b>2. MEDICACIÓN</b> -----	125
<b><u>2.1. Profilaxis tromboembólica venosa</u></b> -----	125
2.1.1. Durante el ingreso-----	125
2.1.1.1. Heparina no fraccionada-----	125
2.1.1.2. Heparinas de bajo peso molecular-----	126
2.1.1.3. Anticoagulantes orales-----	126
2.1.2. Al alta-----	127
2.1.2.1. Heparina no fraccionada-----	127
2.1.2.2. Heparinas de bajo peso molecular-----	127
2.1.2.3. Anticoagulantes orales-----	127
<b><u>2.2. Fibrinólisis</u></b> -----	128
<b><u>2.3. Otras medicaciones</u></b> -----	129
2.3.1. Durante el ingreso-----	129
2.3.2. Al alta-----	129

<b>3. CONTRAINDICACIONES-----</b>	<b>130</b>
<b>4. CORRELACIÓN DE LAS VARIABLES-----</b>	<b>130</b>
<b>5. TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS-----</b>	<b>132</b>
<b><u>V. DISCUSIÓN</u>-----</b>	<b>146</b>
<b><u>VI. CONCLUSIONES</u>-----</b>	<b>165</b>
<b><u>VII. RESUMEN</u>-----</b>	<b>169</b>
<b><u>VIII. BIBLIOGRAFÍA</u>-----</b>	<b>172</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**

# 1. UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

## 1.1. Necesidad de evaluar el uso de medicamentos

### 1.1.1. Beneficios de los medicamentos

La terapéutica farmacológica actual emplea productos y tecnologías de introducción relativamente recientes. A comienzos del presente siglo la mayoría de los medicamentos eran remedios de origen natural, de estructura química y naturaleza desconocidas. Fue a partir del desarrollo de las ciencias químicas y de la fisiología a lo largo del siglo XIX cuando comenzaron los avances terapéuticos, aunque hasta mediados del siglo XX no se produjo la introducción masiva de nuevos fármacos. Estos aportaban posibilidades de curación hasta entonces inimaginables, sobre todo en el campo de las enfermedades infecciosas; por ejemplo, en 1936 se introducen las sulfamidas, en 1941 la penicilina, en 1948 la clortetraciclina y el cloranfenicol, y en 1951 la isoniacida y la procainamida<sup>1,2</sup>.

Sin embargo, la salud no depende exclusivamente de los fármacos; influyen otros factores como la nutrición, las condiciones de vivienda o laborales, la educación, los hábitos sociales, etc.

En cualquier caso la utilidad de un fármaco es un concepto equívoco, se presta a confusión. Por eso es importante definir tres términos que se confunden, pero que expresan conceptos a la vez diferentes y complementarios; son los siguientes:

**Eficacia:** Es el grado en el que una determinada intervención,



procedimiento, régimen o servicio originan un resultado beneficioso en condiciones ideales. Su determinación y medida se basan en los resultados de un ensayo controlado con distribución aleatoria<sup>3</sup>.

**Efectividad:** Es el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio logran en la práctica lo que se pretende conseguir en una población determinada<sup>3</sup>.

**Eficiencia:** Son los efectos o resultados finales alcanzados en relación con el esfuerzo empleado, en términos monetarios, de recursos y tiempo; también se define como el grado en el que los recursos empleados para procurar una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio, de eficacia y efectividad conocidas, resultan mínimos<sup>3</sup>.

La efectividad de un fármaco no sólo dependerá de su eficacia (demostrada mediante el ensayo clínico), sino también de la habilidad diagnóstica del prescriptor, de las características farmacéuticas del producto, de la información dada por el médico en el momento de prescribir, de las características clínicas del paciente, y del centro sanitario, del uso concomitante de otros fármacos, de la personalidad del paciente, y de las circunstancias de su entorno, así como de otros determinantes, algunos de los cuales no son fácilmente identificables.

### 1.1.2. Efectos indeseables

En los años 40, cuando se inicia la terapéutica farmacológica moderna, ya se habían descrito casos de anemia aplásica o agranulocitosis atribuidos a medicamentos<sup>4</sup>. Precisamente

fué en esta época cuando se produce el primer accidente grave, que dio lugar a modificaciones legislativas. Ocurrió en Estados Unidos, donde se produjeron más de 100 fallecimientos por un jarabe de sulfamilamida que contenía dietilenglicol como disolvente<sup>5</sup>. En Europa, hasta los años 60, con la tragedia de la talidomida, no se produjo la modificación de las legislaciones al respecto<sup>6</sup>.

A pesar de ello se han seguido produciendo accidentes relacionados con el uso de los medicamentos: ejemplos claros son el dietilestilbestrol<sup>7</sup> (adenocarcinoma de células claras en hijas de madres que lo tomaron durante el embarazo), y la cinaricina (parkinsonismo y sintomatología extrapiramidal)<sup>8</sup>.

Estos casos ponen de manifiesto la necesidad de evaluar conjuntamente la relación entre los beneficios y los riesgos del uso de medicamentos, y no sólo los beneficios o los riesgos por separado. Además plantean la necesidad de los nuevos medicamentos, cuando ya se dispone de otros similares o cuando el problema para el que se indican no es tal problema.

### 1.1.3. Coste

El incremento en los últimos años del gasto en farmacia de los sistemas públicos de seguridad social, es una preocupación para las autoridades sanitarias, dándole un papel prioritario en sus actuaciones.

Esta preocupación se podría dividir en distintos apartados:

-Cantidad total gastada en farmacia como parte del gasto sanitario

general.

-Coste de determinados medicamentos, o grupo de medicamentos, en comparación con otros.

-Prescripción excesiva por parte de algunos médicos, centros o regiones, en comparación con otros.

-Uso de fármacos de eficacia no probada.

Ante estos problemas se han propuesto soluciones, de tipo administrativo o cultural<sup>9,10</sup>. Dentro de las administrativas, se encuentran: control de precios, incremento de la aportación directa del usuario en los sistemas de seguridad social, exclusión de ciertos medicamentos de la financiación de la seguridad social, creación de formularios institucionales con listas restringidas de medicamentos prescribibles y limitación de talonarios de recetas para los prescriptores.

Por su parte, se incluyen dentro de las culturales: formación continuada, edición y distribución de guías para la prescripción, boletines periódicos, contacto personal a través de “contravisitadores médicos” y otras actividades de formación continuada.

Las autoridades sanitarias tienden a preferir las primeras, porque su efecto se constata rápidamente; obviamente no están interesados en medidas educativas de resultados más tardíos aunque más sólidos.

Consecuencia de esta preocupación por el coste de los medicamentos ha sido la aparición dentro de la farmacología, de una nueva disciplina denominada farmacoeconomía<sup>11</sup>.

#### 1.1.4. Volumen de la oferta

La oferta de medicamentos es diferente entre los distintos países según su legislación, aunque en general es muy voluminosa y tiene carácter dinámico, se incorporan continuamente nuevos medicamentos y, en menor medida se retiran otros.

Actualmente existen 5.202 especialidades farmacéuticas aprobadas en España<sup>12</sup>; en los últimos años la tendencia es a la reducción, siendo más restrictivas las nuevas legislaciones para la introducción de nuevos medicamentos. También se han puesto en marcha revisiones periódicas de la oferta (PROSEREME: Programa Selectivo de Revisiones de Medicamentos) en las que se retiran algunas presentaciones del mercado<sup>13</sup>.

Estudios recientes, han establecido que un 35.7% de las especialidades existentes tienen un valor terapéutico escaso, nulo o inaceptable. De los principios activos nuevos comercializados entre los años 1981-1986, el 2.3% representó una novedad terapéutica excepcional, el 10.2% una novedad terapéutica importante, el 22.2% aportó algún tipo de mejora y el 65.3% no aportó ningún tipo de mejora<sup>14</sup>.

Este gran volumen en la oferta antes señalado no indica una mejor calidad y puede inducir a confusión como acertadamente se ha señalado: "No se ha demostrado nunca que un número infinito de fármacos dé lugar a mayores beneficios para la salud pública que un número más limitado de productos. Por el contrario, la existencia de un número elevado de medicamentos puede dar lugar a confusión a

todos los niveles de la cadena del medicamento y constituir un despilfarro de recursos humanos y económicos”(Lunde, 1977)<sup>15</sup>.

#### 1.1.5. Distribución mundial

La distribución mundial de medicamentos no es homogénea ni proporcional. Dos factores son los responsables: Uno de ellos es la distinta reglamentación o normativa sobre política de registros de medicamentos en los diferentes países; el otro, quizás más importante, depende de los factores socioeconómicos y políticos de cada país.

Si el mercado farmacéutico mundial fué de unos 160.000 millones de dólares en 1986, alrededor del 85% era consumido por el 15% de la población, correspondiendo ésta a la mejor situada económicamente (países desarrollados); el 15% del consumo restante fué compartido de manera desigual por el resto de la población (países poco o subdesarrollados), careciendo algunos de estos países de los medicamentos más esenciales<sup>16</sup>.

#### 1.1.6. Situación legal

A pesar de los intentos de distintos organismos internacionales, siguen existiendo importantes diferencias cualitativas y cuantitativas en la oferta y selección de medicamentos entre los diferentes países según el carácter restrictivo o no de sus respectivas legislaciones.

Así, por ejemplo, se habla del “retraso farmacéutico” de Estados

Unidos por la política restrictiva de su organismo regulador, la FDA (Food and Drugs Administration). En los países nórdicos existen las llamadas “cláusula de necesidad” y “regla de los 5 años”. La primera de estas normativas permite rechazar la comercialización de nuevos productos farmacéuticos de calidad adecuada si su necesidad médica ya se encuentra cubierta, cuantitativa y cualitativamente, por productos ya existentes. La segunda implica que la presencia de cada medicamento en el mercado es reconsiderada cada cinco años por las autoridades de registro; esta cláusula ha posibilitado la retirada de productos obsoletos o inapropiados en el tiempo<sup>16</sup>.

Por el contrario, en otros países, (como España) ha existido hasta ahora una gran permisividad; actualmente está cambiando con la nueva legislación al respecto (Ley del medicamento)<sup>17</sup>.

Las consecuencias sanitarias de estas diferencias entre países son difíciles de valorar; aunque puede asegurarse que una gran oferta de medicamentos no se acompaña necesariamente de un mayor nivel de calidad sanitaria.

### 1.1.7. Formación e información sobre medicamentos

#### 1.1.7.1. Formación sobre medicamentos

La formación en pregrado sobre terapéutica ha sido escasa en las Facultades de Medicina, limitándose a una asignatura en 3º curso denominada Farmacología General; sólo en algunas Facultades se complementaba con la asignatura de Farmacología Clínica en 6º curso, de carácter opcional.

Actualmente la situación ha mejorado con los nuevos Planes de estudios universitarios; concretamente en la Facultad de Medicina de Sevilla se ha implantado a partir del curso académico 1996-97.

En él se contempla la existencia de tres asignaturas dentro del área de Farmacología: Farmacología General en 3º curso, Farmacología Terapéutica en 6º curso, ambas dentro de las materias troncales; y Farmacología Clínica en 4º curso como materia optativa<sup>18</sup>.

En cuanto a la formación postgrado sigue limitándose a la realización de cursos de doctorado; siendo muy escasa la existencia de cursos de formación continuada para el personal sanitario.

#### 1.1.7.2. Información sobre medicamentos

La información sobre medicamentos procede en su mayor parte de los propios fabricantes, es decir, de quienes tienen un interés más comercial que sanitario.

La industria farmacéutica gasta entre un 15 y un 25% de su presupuesto total en publicidad; de esta cantidad, se destina un 60% a la visita médica, un 12% a la distribución de muestras, un 7% a los anuncios enviados por correo, un 8% a anuncios en revistas, un 8% a congresos y reuniones, y un 5% a documentación y material bibliográfico<sup>11</sup>.

La proporción destinada a publicidad es superior en los países no desarrollados, en donde las inversiones en investigación y en producción son menores.

La mayor parte del material informativo exagera los beneficios

y minimiza los riesgos de su uso; a menudo la misma firma tiene una doble norma de comportamiento, según el país donde distribuya la información .

Para evitar los sesgos en la información, y con el fin de mejorar la calidad del uso de los medicamentos se han diseñado diversas estrategias informativas independientes y objetivas. Las más importantes, son:

1. Formularios de medicamentos o guías farmacológicas.
2. Boletines u otras publicaciones periódicas.
3. Asesoramiento proporcionado por centros institucionales de consulta terapéutica.
4. Información sobre fármacos y sanitaria dirigida a los usuarios.

Cada una de ellas tiene ventajas e inconvenientes:

Las guías farmacológicas proporcionan información sobre problemas clínicos frecuentes, aunque son necesariamente sintéticas. Deben tener un formato cómodo, atractivo y fácil de consultar. Los boletines son independientes de los laboratorios y de la administración sanitaria, abordan temas de actualidad y se dirigen más a problemas clínicos que a la mera descripción de medicamentos; su principal inconveniente es su escasa influencia inmediata sobre los hábitos de prescripción de los facultativos. Consulta terapéutica: tiene las ventajas de ser iniciada por el médico, servir para resolver problemas concretos, ser rápida y probablemente eficiente; la contrapartida es su uso minoritario. En cuanto a la información dirigida al usuario debe entenderse en sentido algo amplio; no sólo se refiere al empleo del medicamento adecuado,



sino que debe también satisfacer las necesidades del paciente y de la comunidad al menor coste posible (en dinero y en incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) )<sup>19,20</sup>

Los métodos de información se pueden clasificar, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>21</sup> en:

1. Directos o bidireccionales: diálogo, clases, charlas, discusiones en grupo, etc; existe un contacto directo entre el informador y el usuario y son los más eficaces, pero sólo son aplicables a individuos o grupos pequeños.

2. Indirectos o unidireccionales: carteles, folletos, correo individualizado, prensa, radio, cine, video, televisión, etc; alcanzan a un número elevado de personas y su eficacia es menor, pero son eficientes por su bajo coste.

## **1.2. Estudios de utilización de medicamentos**

### 1.2.1. Concepto

La definición aceptada mayoritariamente es la realizada por la OMS: “estudios que investigan diferentes aspectos relacionados con la comercialización, la distribución, la prescripción y utilización de medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes”<sup>22</sup>.

### 1.2.2. Antecedentes

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) son relativamente recientes<sup>14,23</sup>. Los antecedentes se sitúan en los años sesenta, coincidiendo con la tragedia de la talidomida: en 1962 se demostró, con la revisión de miles de recetas, la prescripción de talidomida a madres con hijos con focomelia.

En el mismo año se demostró una utilización excesiva del cloranfenicol, por un grupo reducido de médicos, que lo prescribían como jarabe para el tratamiento de la tosferina; dos años después se repitió el estudio con resultados muy similares al anterior, a pesar que los informes sobre el riesgo de anemia aplásica con el uso de dicho fármaco habían tenido una amplia difusión.

El primer EUM internacional se realizó bajo el patrocinio de la OMS durante el bienio 1966-67 y sus resultados se llevaron a un simposium sobre consumo de medicamentos celebrado en Oslo en 1969; en él se formó el Drug Utilization Research Group (DURG), en el que participan investigadores de diversos países europeos. En 1979 se creó el Nordic Council on Medicines (NCM), con los objetivos de: armonizar legislativa y administrativa en materia de medicamentos en los países nórdicos, coordinar las estadísticas sobre medicamentos, hacer más eficaz el sistema internórdico de comunicación de reacciones adversas, aumentar la cooperación sobre la información de medicamentos, cooperar en la elaboración de la farmacopea y ser el organismo asesor en materia de medicamentos de las autoridades sanitarias de los países nórdicos.

Importante fué la publicación en 1975 de unos estándares de referencia para estudiar la utilización de medicamentos, las dosis diarias definidas, ordenados de acuerdo a la clasificación de la European Pharmaceutical Market Research Association (EphMRA)<sup>14</sup>.

En 1979, la Oficina Regional para Europa de la OMS publicó las líneas maestras para llevar a cabo este tipo de estudios bajo el nombre de Studies in Drug Utilization, tratando los conceptos de utilización de medicamentos, metodología para la realización de estos estudios, descripción de las fuentes de información, etc<sup>24</sup>.

En 1986, la Nordic Statistics on Medicines publica los datos de los años 1981-1983, que también contiene las dosis diarias definidas establecidas hasta ese momento. En España se constituyó el grupo de trabajo DURG-España en 1992<sup>14</sup>.

### 1.2.3. Clasificación

En relación a sus objetivos se ha propuesto la siguiente (1992)<sup>25</sup>:

- A) Estudios de consumo: describen qué medicamentos se consumen y en qué cantidades.
- B) Estudios prescripción-indicación: describen las indicaciones en las que se utiliza un determinado fármaco o grupo de fármacos.
- C) Estudios indicación-prescripción: describen los fármacos utilizados en una determinada indicación o grupo de indicaciones.
- D) Estudios sobre el esquema terapéutico: describen las características de la utilización práctica de los medicamentos (dosis, monitorización

de los niveles plásmaticos, duración del tratamiento, cumplimiento, etc.)

E) Estudios de los factores que condicionan los hábitos de prescripción y dispensación: describen características de los prescriptores, de los dispensadores, de los pacientes o de otros elementos relacionados (por ejemplo, el sistema sanitario).

F) Estudios de las consecuencias prácticas de la utilización de los medicamentos: describen beneficios, efectos indeseables o costes reales del tratamiento farmacológico.

G) Estudios de intervención: describen las características de la utilización de medicamentos en relación con un programa de intervención sobre aquélla.

Por otro lado, es útil hacer una valoración cualitativa de los EUM en relación a su eficacia, seguridad o impacto económico. Para ello se comparan las características de la utilización de medicamentos observadas con patrones de referencia (de la literatura o propios) considerados óptimos<sup>16,25,26</sup>. Según sea su influencia en la mejora del uso de medicamentos, se distinguen 3 tipos de EUM<sup>27,28</sup>:

a) De utilidad potencial baja: se exponen resultados sin interpretarlos.

b) De utilidad potencial media: los resultados se interpretan pero no se formula una posible intervención.

c) De utilidad potencial alta: se formulan hipótesis y se definen intervenciones tendentes a mejorar la terapia basadas en los resultados.

#### 1.2.4. Objetivos

Los objetivos generales de un EUM<sup>23</sup> son cuantificar el estado actual, el perfil de uso en relación al tiempo y las tendencias de uso de los medicamentos. Tales datos pueden usarse con los siguientes propósitos:

- Determinar la sobre/sub/mala utilización de fármacos, individualmente o de grupos terapéuticos.
- Establecer medidas encuadradas en un Sistema Referencial de Gestión, que modifiquen situaciones incorrectas detectadas.
- Medir los cambios en la prescripción, ventas y utilización de los fármacos a lo largo del tiempo, particularmente tras la adopción de medidas informativas y/o reguladoras.
- Contribuir al establecimiento de las relaciones beneficio/riesgo y de la eficiencia de la terapéutica farmacológica.
- Estimar la exposición a fármacos en grupos de población específicos.
- Cuantificar la incidencia y naturaleza de las reacciones adversas.

En definitiva, permitirían comprobar si existe concordancia entre los presupuestos o las conclusiones de los ensayos clínicos controlados (ECC) y la práctica clínica.

#### 1.2.5. Perspectivas

La tendencia actual en el uso de medicamentos es positiva en varios aspectos; por un lado, se está mejorando la oferta existente, retirando del mercado los medicamentos obsoletos o con una mala relación beneficio/riesgo; por otra parte, se han introducido cambios

legislativos más exigentes para el registro de nuevos medicamentos y para la realización de los ECC ( basadas éstas en las Normas de Buenas Prácticas Clínicas)<sup>29</sup>.

En cuanto a la información sobre medicamentos, es creciente el número de boletines de información terapéutica dirigidos al personal sanitario, editados desde diferentes entidades: Comunidades Autónomas, Centros de Farmacovigilancia, e incluso los propios hospitales a través de sus Servicios de Farmacología Clínica y/o Farmacia.

Por todo ello, existen una serie de circunstancias que se deben tener en cuenta en el futuro: se deberán enfatizar los aspectos cualitativos (consumo por subgrupos terapéuticos y por medicamentos, elección de tratamiento, etc.) antes que los cuantitativos en los EUM; cada vez más irán encaminados a optimizar el uso de los medicamentos y la elección entre distintos fármacos; es probable que los estudios de sobreutilización absoluta (hasta ahora mayoritarios) pasen a un segundo lugar; potenciándose las medidas de intervención y posterior evaluación; y será imprescindible una colaboración interdisciplinaria entre todos los profesionales sanitarios.

### **1.3. Métodos aplicados en los estudios de utilización de medicamentos**

#### 1.3.1. Clasificación de los medicamentos

Desde los primeros EUM quedó patente la necesidad de disponer de un sistema internacional único de clasificación; es esencial no sólo para comparar el consumo de un país a otro, sino también para la valoración de otros parámetros: el seguimiento del patrón nacional de consumo, el análisis de los cambios en el consumo a lo largo del tiempo en un país determinado, la farmacovigilancia y cuando se necesita información sistemática sobre los medicamentos y su uso<sup>30</sup>.

Los fármacos pueden ser clasificados según criterios químicos, farmacológicos o terapéuticos o por más de un criterio; cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes, y su utilidad depende de la aplicación que se le quiera dar.

En la actualidad, las clasificaciones aceptadas mayoritariamente son :

##### 1.3.1.1. Clasificación anatómico-terapéutica (EPhMRA)

Es la clasificación propuesta por la European Pharmaceutical Market Research Association (EphMRA) y por el International Pharmaceutical Market Research Group (IPMRG); es la oficial en muchos países europeos, incluidos España y Estados Unidos, y también es la utilizada por IMS (Intercontinental Marketing

Services) para estudios de mercado.

Las especialidades farmacéuticas se distribuyen en 14 grupos principales según el sistema u órgano sobre el que ejercen su acción principal; son designados por una letra (primer nivel o anatómico). Cada uno de estos grupos está dividido en un número variable de subgrupos según el grupo farmacológico; son designados por dos dígitos numéricos (segundo nivel, grupo farmacológico). En el tercer nivel los subgrupos se vuelven a dividir según el grupo terapéutico al que pertenecen, designándose por una letra (tercer nivel, terapéutico). Por ejemplo, la denominación de la cimetidina sería:

- A Aparato digestivo y metabolismo (primer nivel, anatómico)
- A02 Antiácidos, antiflatulentos, antiulcerosos (segundo nivel, grupo farmacológico)
- A02B Antiulcerosos (tercer nivel, grupo terapéutico)

Una limitación que presenta esta clasificación es no permitir la identificación de especialidades con un principio activo determinado.

#### 1.3.1.2. Clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC)

Surgió con el fin de mejorar la clasificación EphMRA, siendo la utilizada y recomendada por el Drug Utilization Research Group (DURG) de la OMS para los EUM<sup>31</sup>.

Se basa en los mismos principios ( los tres primeros niveles de clasificación son comunes), pero ésta incluye dos novedades



adicionales: un cuarto nivel que corresponde al subgrupo químico-terapéutico, designado con una o dos letras, y un quinto nivel para cada principio activo en particular y que se designa con dos dígitos numéricos.

La cimetidina en esta clasificación, sería igual hasta el tercer nivel: A02B, y posteriormente:

A02BA Antihistamínicos H2 (cuarto nivel, subgrupo químico-terapéutico)

A02BA01 Cimetidina (quinto nivel, principio activo)

### 1.3.1.3. Limitaciones comunes

Ambas clasificaciones presentan dos limitaciones comunes: los fármacos con más de una indicación y las combinaciones a dosis fijas.

En cuanto a los primeros, se clasifican según su principal indicación terapéutica; no obstante, actualmente se acepta más de un código numérico para un mismo principio activo si éste se emplea en indicaciones diferentes o en formas farmacéuticas diferentes ( por ejemplo el AAS como analgésico tendría el código NO2BA y como antiagregante plaquetario el BO1AC)

En cuanto a las combinaciones a dosis fijas, se clasifican según la indicación principal de la especialidad, aceptando el riesgo que contengan un principio activo “oculto” que puede pasar desapercibido.

### 1.3.2. Métodos cuantitativos

Con el fin de poder realizar comparaciones entre los EUM es necesario que, además de unanimidad en la clasificación, existan unidades de medida aceptadas y utilizadas por todos. Estas son diferentes según el enfoque cuantitativo o cualitativo del estudio.

#### 1.3.2.1. Cuantificación del consumo en valor económico

Esta medida ha sido utilizada desde hace tiempo, sobre todo por los sistemas públicos de salud, como indicador para la elaboración de presupuestos y para la contención del gasto. La utilidad de esta medida es que da la idea de la importancia real de los medicamentos en un sistema sanitario de un país determinado, sobre todo si se expresa como porcentaje del gasto total en asistencia sanitaria.

Sin embargo son mayores sus limitaciones, especialmente cuando se pretende realizar comparaciones entre países; el nivel económico es diferente entre ellos, por lo que se debe relacionar la cifra de consumo no sólo con los habitantes sino con la renta per cápita<sup>31</sup>.

El coste de los medicamentos se encuentra determinado por dos componentes: el precio y la cantidad que se usa. Los precios varían de un país a otro y dentro del mismo país a lo largo del tiempo. Además, su fijación sigue reglas más complicadas que la de los precios de otros productos. El tipo de sistema sanitario, los mecanismos de registro de

especialidades farmacéuticas, la política de patentes y el coste de las materias primas o de los productos manufacturados en el lugar de origen son, entre otras, circunstancias que varían de un país a otro y que tienen una influencia directa sobre el precio.

Los datos sobre el gasto farmacéutico son útiles para conocer la incidencia económica del consumo global de medicamentos o el de ciertos grupos en particular, para poner de relieve las diferencias internacionales en el precio de los medicamentos y para conocer qué puesto ocupan en el dispositivo de atención a la salud de cada país. Sin embargo, no proporcionan una idea exacta de la cantidad de medicamentos vendidos o consumidos<sup>16</sup>.

#### 1.3.2.2. Cuantificación del consumo en unidades vendidas

Puede utilizarse como unidad el envase, pero tiene el inconveniente que no todos los países tienen para un mismo medicamento la misma dosificación, ni el mismo número de formas farmacéuticas en cada envase; incluso dentro del mismo país puede haber diferencias sustanciales en la dosificación para un mismo principio activo según las diferentes marcas comerciales<sup>23</sup>. Una “unidad” es un envase de una especialidad farmacéutica, independientemente de su tamaño o dosis; así, una caja de diez grageas de 5 mg de un determinado fármaco se contabiliza como una unidad, al igual que una caja de 50 grageas de 10 mg. Si se expresa el consumo total en unidades, el resultado sería una suma de elementos de magnitudes distintas.

Lo que sí este método permite es conocer cuáles son los subgrupos terapéuticos o las especialidades farmacéuticas de mayor consumo; se han visto en nuestro país diferencias regionales en el consumo que no se explican por una diferente situación epidemiológica ni por otros indicadores sanitarios<sup>32</sup>, pudiéndose explicar por factores dependientes de hábitos o escuelas de formación del médico o incluso de razones de marketing difícilmente justificables.

### 1.3.2.3. Dosis diaria definida

#### a) Concepto y características

Debido a las limitaciones inherentes a los estudios sobre el valor económico y las unidades vendidas surgió la necesidad de una nueva unidad de medida de carácter universal, que permitiera realizar comparaciones entre distintas zonas geográficas y entre periodos de tiempo distintos, independientemente de las variaciones en los precios y en la composición de las unidades<sup>14</sup>.

Por ello se creó la Dosis Diaria Definida (DDD), que se define como la dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento para su principal indicación, o una de sus principales, por una vía de administración determinada y a veces con una concentración dada; se expresa en cantidad de principio activo(mg, g, etc.)<sup>23</sup>.

La DDD de cada fármaco es establecida por el “Drug Utilization Research Group” de la oficina europea de la OMS, basándose en lo que recomienda la literatura biomédica y en el asesoramiento de clínicos experimentados en sus campos de especialización.

Las directrices para establecer las DDD son las siguientes<sup>16</sup>:

-Siempre que sea posible se expresará en forma de peso de sustancia activa.

-Se establecen para adultos, por lo que en estudios pediátricos se efectuarán las correcciones oportunas, salvo para fármacos utilizados exclusivamente en niños, para los cuales existe DDD en unidades de dosificación pediátrica.

-Si la dosis inicial o de ataque del fármaco es distinta a la de mantenimiento, la DDD corresponde a esta última.

-Para fármacos administrados para profilaxis y para tratamiento, la DDD se refiere a la dosis terapéutica, salvo que la dosificación principal del fármaco sea la profiláctica.

-Si un medicamento contiene varios principios activos, la DDD deberá establecerse en relación con el efecto terapéutico, la dosis recomendada por los fabricantes y las dosis de otros medicamentos pertenecientes al mismo grupo.

-Las DDD de un determinado fármaco son generalmente idénticas para las distintas vías de administración del mismo, salvo que existan problemas de biodisponibilidad o las vías de administración se utilicen para situaciones distintas. En este sentido, al valorar productos de administración parenteral, sólo cuando se considere necesario, se deberá ajustar idealmente a su equivalencia terapéutica respecto a la vía oral.

## b) Cálculo

El número de DDD consumidas se expresa por 1000 habitantes/día, proporcionando una idea del volumen de población tratada diariamente con la dosis habitual de un determinado fármaco. Se calcula a partir del consumo de medicamentos, que se expresa habitualmente como el número de unidades de cada presentación facturadas o vendidas, de la siguiente forma:

$$\text{N}^{\circ} \text{ de DDD} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de unidades vendidas durante 1 año}}{\text{DDD en mg}}$$

(expresado en mg del fármaco)

y para expresarlo en DDD por 1000 habitantes y por día:

$$\text{n}^{\circ} \text{ de DDD por } \frac{\text{mg del fármaco consumidos en 1 año}}{\text{DDD en mg / 365 días / n}^{\circ} \text{ de habitantes}} \times 1000$$

1000 hab/día

Cuando se realizan estudios hospitalarios las DDD se expresan en DDD/100 camas/día.

## c) Ventajas

Las ventajas de la DDD sobre las anteriores unidades de consumo son las siguientes:

- Proporciona una estimación de la fracción de población teóricamente expuesta al fármaco (proporción de población tratada).

- Permite comparaciones internacionales, nacionales o entre cualquier área geográfica, sin afectarse por los cambios de precios o presentaciones.
- Posibilita comparaciones cuantitativas y cualitativas del consumo a lo largo del tiempo, así se conoce su evolución temporal.
- Puede servir para sugerir hipótesis epidemiológicas sobre una posible mayor prevalencia de una determinada enfermedad<sup>34</sup>.
- Es útil para evaluar el impacto de medidas correctoras (educativas y/o reguladoras) que se hayan introducido en el sistema sanitario.

#### d) Limitaciones

Cabe señalar las siguientes:

- En la práctica clínica la dosis está sujeta a una amplia variabilidad interindividual, derivada de factores como la edad, el peso del paciente, la patología de base o la asociación con otros fármacos.
- Con frecuencia existe más de una indicación, con dosis diferentes para cada una y no siempre coincidentes con la establecida por la OMS.
- No todos los fármacos vendidos son consumidos (es más fiable utilizar datos de consumo que de ventas).
- No equivale necesariamente a la dosis diaria prescrita en el medio donde se realiza el estudio; esto es frecuente en los EUM hospitalarios, donde las dosis que se utilizan suelen ser mayores que la DDD. Por ello se ha propuesto la dosis diaria prescrita (DDP), que es la dosis media prescrita de un fármaco determinado en su principal indicación; para obtenerla se realiza un estudio transversal para ver

cuál es la prescripción media real en ese medio concreto.

En algunos EUM en los que se ha empleado esta unidad de medida se ha puesto de manifiesto que para algunos fármacos (antihipertensivos, antidiabéticos) no hay gran disparidad en los resultados según se emplee la DDD o la DDP, pero sí la hay para la mayoría de los demás. Sin embargo, la ventaja de la DDP en estos casos (representa más fielmente la situación), se ve disminuida porque se pierde la universalidad de la DDD, no es útil en estudios comparativos.

- No equivale necesariamente con la dosis media ingerida, lo que impide conocer cuál es la fracción de población realmente expuesta al fármaco. En los EUM extrahospitalarios el problema reside en el incumplimiento<sup>35</sup>, y a nivel hospitalario donde ese factor es más controlable, en que en la mayoría de hospitales de nuestro país no se ha implantado el sistema de distribución de “unidosis” ( la información se basa en las peticiones de medicamentos al Servicio de farmacia, que no refleja la situación real).

- El denominador no es necesariamente toda la población, aunque así se considere teóricamente; por ejemplo, el uso de algunos fármacos está concretado en algunos grupos específicos de edad ( vacunas, anticonceptivos, etc). Por otro lado, en estudios comparativos es importante conocer la distribución de las poblaciones por edad y sexo, ya que diferencias en esta distribución pueden influir en la cantidad y en el patrón de los medicamentos consumidos.

- Es poco útil para reflejar el consumo de medicamentos cuando las combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos



constituyen una parte importante del mercado.

#### 1.3.2.4. Fuentes de información

Son un elemento fundamental para la realización de los EUM que dependen, en gran medida de que estén a disposición de los investigadores buenas y completas bases de datos. Contienen información generalmente sobre lo que se prescribe o, más frecuentemente sobre lo que se dispensa en las oficinas de farmacia. Estas bases pueden depender de la Administración o tener carácter privado.

Las fuentes de datos en España son el proceso FAR-90 de facturación de recetas a la Seguridad Social, y los bancos de datos ESPES (Especialidades Farmacéuticas Españolas) y ECOM (Especialidades consumidas en la Seguridad Social) de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios; todos ellos están referidos a consumo de medicamentos a cargo de la Seguridad Social a través de oficinas de farmacia, que en nuestro país supone el 90% del total del consumo<sup>14</sup>.

La mecanización de las recetas (proceso FAR-90) permite mediante la codificación con códigos de barras obtener una amplia información sobre las prescripciones realizadas; se recogen en este proceso tanto indicadores cuantitativos como cualitativos (grupos terapéuticos).

El banco de datos ESPES contiene datos identificativos, terapéuticos, económicos, etc. de los medicamentos comercializados en nuestro país. El banco de datos ECOM contiene datos de consumo

en la Seguridad Social, separados por especialidades farmacéuticas, año y provincia de los dos últimos años, y además datos poblacionales que permiten relacionar el consumo de medicamentos en unidades y valores con el nº de personas que los consumen<sup>36</sup>. Estos dos bancos de datos están interrelacionados, lo que nos permite correlacionar la especialidad farmacéutica con su consumo, clasificación terapéutica, composición, etc. Ello posibilita seleccionar las especialidades farmacéuticas que posean una composición determinada o que pertenezcan a un subgrupo terapéutico concreto, así como su consumo en un año determinado, en todo el país o por provincias<sup>23,37</sup>.

Además de estas bases de datos oficiales, existe también una base de datos privada, dependiente de IMS (Internacional Marketing System), que es de uso exclusivo de la industria farmacéutica. Permite realizar estudios internacionales a partir de datos muestrales (farmacias y médicos); tiene la ventaja de incluir datos sobre el diagnóstico y la desventaja de ser poco fiable para medicamentos de baja venta. Además, es poco accesible por su carácter confidencial y lo costoso de su suscripción, lo que explica que su uso quede prácticamente restringida a la industria farmacéutica<sup>14</sup>.

### 1.3.3. Métodos cualitativos

La cuantificación del consumo de medicamentos, aunque se refiera a un denominador de población, tiene un papel limitado en la evaluación de la calidad.

Cuando se dispone de una política de selección de

medicamentos racional, la calidad del consumo o de la oferta no es un tema de preocupación, ya que se supone que las especialidades farmacéuticas registradas son de calidad elevada, gracias que dicha política está basada en términos de eficacia, relación beneficio/riesgo, beneficio/coste y necesidad. Sin embargo, a pesar de los grandes avances experimentados, esa no es la tónica general. De ahí que el análisis cuantitativo deba acompañarse de una caracterización de la calidad, profundizándose en cómo, porqué y cuáles son las consecuencias del uso de los medicamentos.

Los objetivos que se pretenden con los estudios de este tipo son valorar la calidad de:

- Los medicamentos utilizados en función de su composición; según sea la composición y la información disponible sobre eficacia y relación beneficio/riesgo en indicaciones concretas, se le da a cada medicamento un índice de calidad. Los parámetros de medida más utilizados son el número de principios activos que contiene el medicamento, la inclusión en determinadas listas restringidas ( lista de medicamentos esenciales de la OMS, formularios nacionales, etc.) y el valor intrínseco del medicamento.
- El nivel de exposición al tratamiento farmacológico en una determinada indicación o grupo de indicaciones: consisten en comparar el índice de exposición observado con el de un patrón de referencia considerado óptimo, identificado a partir de la literatura o de elaboración propia.
- La elección de distintos fármacos eficaces en una misma indicación

o grupo de indicaciones; consiste en comparar el grado de utilización de los distintos fármacos con el de un patrón de referencia considerado óptimo; éste suele consistir en la jerarquización del uso de las distintas alternativas en base a determinados criterios como eficacia, relación beneficio/riesgo y beneficio/coste. Este análisis puede aplicarse si se identifican las indicaciones por las que se prescribe un determinado fármaco (estudios prescripción-indicación), y también si se identifican los fármacos prescritos en pacientes con una indicación concreta (estudios indicación-prescripción).

- La utilización práctica de los medicamentos elegidos (esquema terapéutico seguido y consecuencias prácticas observadas); consisten en comparar la vía de administración, dosis, intervalo de dosificación, monitorización de los niveles plasmáticos, duración del tratamiento, riesgo de interacciones, cumplimiento, costes y resultados clínicos con un patrón de referencia considerado óptimo<sup>38</sup>.

### 1.3.3.1. Valor intrínseco

#### a) Concepto

El concepto fué introducido por Laporte y cols<sup>26</sup>, consolidándose como un parámetro útil dentro de los estudios cualitativos de consumo.

Conforme a él, los fármacos se clasifican como de valor intrínseco (VI) elevado, relativo, dudoso/nulo o inaceptable. En los últimos años se ha generalizado el uso del término VINE para designar al conjunto de medicamentos con valor intrínseco no elevado.

- **Valor intrínseco elevado:** cuando el efecto terapéutico del fármaco es obvio o dicho fármaco posee eficacia terapéutica demostrada mediante ensayo clínico controlado (ECC).
- **Valor intrínseco relativo:** aquellas especialidades farmacéuticas que asocian un principio activo de valor elevado con otro de valor dudoso.
- **Valor intrínseco dudoso/nulo:** aquellos principios activos sobre los cuáles no hay ECC que demuestren su eficacia, pero hay dudas al respecto y existe discusión en la literatura, o bien simplemente no hay ECC que demuestren su eficacia, pero tampoco se tienen datos sobre un riesgo elevado asociado a su uso.
- **Valor intrínseco inaceptable:** especialidades farmacéuticas que debido a su composición presentan una relación beneficio/riesgo claramente desfavorable en todas las circunstancias<sup>14,16</sup>.

Para establecer estas categorías se tiene que actuar por consenso, en un grupo de expertos, los cuales se basarán en su propia experiencia, en lo recogido en la literatura y en lo aceptado por la comunidad científica internacional. Sólo se podrá atribuir la categoría correspondiente después de efectuar un análisis crítico de los ECC que se dispongan hasta aquel momento; no basta encontrar publicaciones positivas sobre la eficacia del mismo, sino que ellas deberán cumplir una metodología adecuada que le confieran objetividad y se deben completar con información procedente de estudios de farmacovigilancia.

## b) Aplicaciones

--Caracterizar la oferta de medicamentos; permite realizar estudios comparativos internacionales a partir de las especialidades farmacéuticas registradas en cada país. La proporción de medicamentos de VI dudoso/nulo y/o inaceptables será mayor en aquellos países cuya legislación es más permisiva y donde mayor es la oferta de mercado. Es un parámetro útil para valorar la calidad de la administración sanitaria en materia de registro de medicamentos, que no tiene necesariamente por qué guardar relación con la prescripción real.

--Análisis cualitativo de consumo; permite combinar las metodologías de las DDD y del valor intrínseco; permite también una aproximación cualitativa sobre la calidad de la prescripción y realizar estudios comparativos internacionales y nacionales, así como observar su evolución en el tiempo.

--Valoración del impacto de medidas informativas y/o reguladoras; no tendría mucho sentido identificar los grupos terapéuticos con VI dudoso/nulo o inaceptable de la oferta o del consumo, si no se tomaran medidas correctoras de tipo regulador o informativo.

En nuestro país, desde 1984 se han puesto en marcha una serie de Programas de Selección y Regulación de medicamentos (PROSEREME), que han supuesto la retirada progresiva de fármacos que pertenecían a los grupos antes mencionados.

Este proyecto se ha acompañado de estudios periódicos (cada 5 años) sobre cómo se distribuye el VI de las 500 especialidades más vendidas

y de mayor valor económico ( se consideran las más representativas, al constituir el 70% del total de la oferta). Se ha observado a lo largo del tiempo una tendencia positiva en los porcentajes de fármacos con VI elevado y negativa en los de VI relativo e inaceptable.

También servirá para orientar la edición de todo tipo de boletines terapéuticos independientes y guías farmacológicas.

--Como parámetro de orientación metodológica; dependiendo del VI, los objetivos y el diseño de un EUM van a ser diferentes. Así los EUM de fármacos con VI dudoso, nulo o inaceptable suelen plantearse como estudios de prescripción-indicación. Los objetivos habitualmente se dirigen a valorar los costes "per se", comparativamente con fármacos sanitariamente más importante o con aquellos que han demostrado ser eficaces para la misma indicación. También es de interés estudiar su potencial de producir reacciones adversas (RAM), pudiendo calcular el índice de exposición, así como analizar su uso en poblaciones de riesgo. Otro objetivo sería comparar la falta de eficacia y la diferencia en su consumo respecto a medicamentos eficaces para la misma indicación.

Para fármacos de VI elevado, el diseño preferible es el de indicación-prescripción; los objetivos se orientarán hacia un posible uso inadecuado(indicación incorrecta, elección y duración del tratamiento, uso en poblaciones específicas, cumplimiento,etc). Tendrá interés estudiar la posible sobre/infrautilización absoluta o relativa. Dentro de la sobreutilización absoluta podrá relacionarse la prevalencia de la enfermedad respecto a las DDD, así como los costes y RAM

correspondientes. En los casos de sobreutilización relativa: comparar el beneficio, beneficio/riesgo, beneficio/coste, y beneficio-riesgo/coste entre el mismo o distintos grupos farmacológicos.

### c) Limitaciones

--Subjetividad por parte del investigador; así, según los criterios más o menos restrictivos, los placebos no inocuos se pueden considerar inaceptables en vez de nulos.

--El VI es un parámetro cambiante en el tiempo, pues un fármaco puede demostrar su eficacia en futuros ECC, o los distintos sistemas de farmacovigilancia pueden describir riesgos hasta entonces desconocidos.

--Valor intrínseco no es sinónimo de adecuación en la indicación ni de prescripción correcta.

#### 1.3.3.2. Hábitos de prescripción

En la prescripción médica intervienen múltiples factores; en ella se reflejan los fármacos disponibles, la información que ha sido difundida sobre ellos (que ha llegado al médico y que éste ha interpretado), así como las condiciones de tiempo, medios diagnósticos, patologías y prevalentes en las que se desarrolla la atención médica. La prescripción no es más que uno de los eslabones de la "cadena del medicamento"<sup>16</sup>.

Como la mejora de estos factores predispone a una prescripción más adecuada, su conocimiento será fundamental cuando se plantean los objetivos de estos estudios, la planificación de su diseño, o la adopción de ciertas medidas de intervención.



Los estudios específicos sobre hábitos de prescripción suponen un salto cualitativo importante al investigar la adecuación de la indicación, de la dosis empleada, de la duración del tratamiento, etc. El más representativo es la auditoria terapéutica (consiste en el análisis pormenorizado de los distintos aspectos clínico-terapéuticos que condicionan la prescripción, el establecimiento de criterios básicos que permitan su evaluación y la planificación de las diversas medidas que puedan modificar los problemas que se hayan identificado<sup>39</sup>).

#### a) Antecedentes

Tienen su origen en los programas sobre control de calidad destinados a mantener estándares de cuidados médicos y a promover la mejora de los servicios al paciente<sup>39</sup>; estos programas fueron desarrollados por asociaciones profesionales americanas pero la aplicación más específica al campo de la medicación fué introducida por Rucker<sup>40</sup>, quien acuñó el término de Drug Utilization Review. Su objetivo principal es racionalizar la prescripción; se trata de analizar hasta qué punto una prescripción se corresponde con los conocimientos científicos. Este análisis no tiene sólo interés académico, sino una indudable trascendencia clínica

#### b) Metodología

##### b.1. Tipos de estudio

Se trata de estudios observacionales, distinguiéndose dos tipos en función de la forma de abordar el estudio.

En los de prescripción-indicación, primero se identifican los

enfermos que están recibiendo la medicación a investigar, y luego se analiza la adecuación de sus indicaciones, así como las circunstancias o condicionantes de su uso.

En los estudios de indicación-prescripción, a partir de la identificación del diagnóstico registrado al ingreso, durante la estancia o al alta hospitalaria, se investiga el esquema terapéutico seguido, así como las incidencias en la evolución que se consideren de interés.

Ambos tipos de estudio suelen realizarse a partir de las historias clínicas, pudiendo ser retrospectivos o prospectivos.

Los retrospectivos son los más frecuentes; consisten en la identificación de una muestra representativa de pacientes, dados de alta hospitalaria a los que se revisan las historias, y especialmente los acontecimientos patológicos ocurridos y las actitudes terapéuticas tomadas.

Sirven para describir el perfil terapéutico observado y compararlo con el propuesto en los estándares de referencia. Su realización requiere poco personal, e interfieren menos los hábitos espontáneos de prescripción que los estudios prospectivos. Además, pueden ser el punto de partida de futuros estudios prospectivos.

En los prospectivos, a partir de la identificación de la muestra de pacientes se hace un seguimiento continuado hasta el alta hospitalaria o hasta el momento que se considere oportuno, según los objetivos del estudio. La fiabilidad en la recogida de los datos, así como la posibilidad de colaboración de los médicos responsables de los pacientes sujetos a estudio, hacen que la calidad de la información

sea mayor<sup>41,42</sup>.

## b.2.Diseño

Al hacerlo, deben contemplarse los siguientes parámetros<sup>39</sup>:

---Determinar los elementos que serán objeto de estudio (profilaxis, tratamiento, duración del mismo, controles básicos de laboratorio, RAM, efectividad del tratamiento, etc.)

---Definir los criterios para cada uno de los elementos.

---Establecer los estándares o circunstancias ante las cuales un criterio se cumple (100%) o no (0%)<sup>39</sup>. Las excepciones son circunstancias específicas que anulan los estándares. Se basan en una exhaustiva revisión bibliográfica.

---Hacer constar en el protocolo de recogida de datos toda la información que se considere de interés, de la forma más simple y operativa posible, omitiéndose toda información superflua para los objetivos del estudio.

La validez del estudio no sólo depende de que su diseño sea correcto sino también de la calidad del proceso de recogida de datos.

En última instancia, los estudios sobre hábitos de prescripción tienen como finalidad identificar los problemas derivados de una prescripción irracional. Ésta puede consistir en:

- Prescripción extravagante: uso de un fármaco más caro cuando existe otro con más experiencia de uso, más barato y que sigue siendo adecuado.

- Sobreprescripción: uso de fármacos para indicaciones en las que son

ineficaces, o para las cuales presentan una relación beneficio/riesgo negativa.

- Prescripción incorrecta o inadecuada: medicación equivocada para una indicación determinada.
- Prescripción múltiple: uso innecesario de más de una medicación.
- Infraprescripción: dosis o cantidad inadecuada.

Hay que destacar el papel fundamental de los Servicios de Farmacología Clínica en el diseño y evaluación de estos estudios, debido a su complejidad, y a que requieren un análisis crítico integrado de conocimientos farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos y epidemiológicos.

### c) Aplicaciones

La mayor utilidad se va a conseguir en estudios realizados en poblaciones de riesgo como embarazadas, geriatría o pediatría; también son útiles en caso de fármacos de uso restringido, de reciente comercialización, de elevado coste, no incluidos en formularios, o usados en indicaciones específicas.

Tanto a nivel hospitalario como en asistencia primaria permiten identificar problemas locales, readaptar la oferta de medicamentos incluidos en el formulario, elaborar protocolos de tratamiento, editar boletines terapéuticos para que se difundan los resultados y, sobre todo, garantizar la continuidad de estos estudios.

### 1.3.3.3. Estudios dirigidos al usuario

Se investiga el grado de información y la actitud de los pacientes o usuarios en relación al medicamento. Se suelen hacer en el ámbito extrahospitalario.

Surgen como consecuencia de las limitaciones cuantitativas y/o cualitativas inherentes a los estudios sobre la oferta de medicamentos o los hábitos de prescripción<sup>16</sup>. Dado que una oferta adecuada y una calidad de prescripción óptima no garantizan un uso correcto de los medicamentos, es necesario determinar las posibles desviaciones de la terapéutica originadas por el propio paciente.

En estos estudios se valoran algunos aspectos que ya han sido considerados anteriormente: valor intrínseco de los fármacos, carácter de medicamento esencial o no, identificación indirecta de patología crónica basados en el cumplimiento de hábitos higiénico-dietéticos, etc<sup>43</sup>. Su principal interés proviene de la superación de las limitaciones de los datos de consumo (expresados en DDD); estos se limitan a las prescripciones en el Sistema Nacional de Salud, sin tener en cuenta las que se obtienen de las oficinas de farmacia o de distintos establecimientos comerciales (las denominadas en otros países "over the counter")<sup>16,44</sup>. De ahí la importancia de investigar y mejorar la automedicación<sup>45</sup>. También es de gran interés la valoración del cumplimiento, pues una adecuada prescripción no siempre va seguida de un buen cumplimiento<sup>35</sup>.

### a) Automedicación

Las administraciones sanitarias se han encargado de divulgar información a la población general sobre el uso responsable de medicamentos para aliviar o tratar patologías menores<sup>46</sup>, así como del incremento de especialidades farmacéuticas que no requieren receta médica.

El problema de esta automedicación responsable estriba en su potencial abuso o uso incorrecto. En este sentido se han realizado estudios sobre botiquines caseros (nº de medicamentos, conservación, caducidad, etc)<sup>47</sup>, y sobre el conocimiento y actitud de los usuarios en relación al empleo de ciertos medicamentos<sup>48</sup>.

### b) Cumplimiento terapéutico

Conceptualmente define el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de la medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las prescripciones del médico<sup>35</sup>.

Se distingue entre cumplimiento (uso correcto) e incumplimiento (abuso, omisión y uso errático)<sup>49</sup>; dentro de este último el más frecuente es la omisión.

El incumplimiento es más frecuente en patologías crónicas, sobretudo cuando la prescripción es profiláctica o el paciente se encuentra asintomático durante largos periodos de tiempo.

En cualquier caso, en su aparición influyen una serie de factores determinantes: características de los pacientes (demográficos, psicológicos, del entorno), del tipo de tratamiento (duración,

aceptación, pauta terapéutica), de la enfermedad padecida y de la relación médico-paciente existente.

Existen técnicas para valorar el cumplimiento, que se dividen en directas e indirectas; dentro de las primeras se incluyen la monitorización de niveles plasmáticos, la medición de la excreción de metabolitos, etc; como indirectas cabe citar la entrevista al paciente, la aparición de efectos indeseables, etc.

El interés de estudiar el cumplimiento se basa en que permite identificar y corregir el fracaso terapéutico evitable (pseudofracaso terapéutico).

### c) Información al paciente

En los pacientes y en la población en general existe un interés creciente por estar informados sobre los medicamentos. Este hecho se ve propiciado por los medios de comunicación, organizaciones de consumidores, etc.

Hoy día está unánimemente aceptado que se debe facilitar una información sencilla y clara sobre dosis, pauta terapéutica, duración del tratamiento, relación con las comidas y el alcohol, riesgos posibles, etc, teniendo especial consideración con los grupos de riesgo (sobretudo la población geriátrica).

En función de los recursos sanitarios disponibles se realizan las campañas educativas más adecuadas: edición de "prospectos para el paciente"<sup>46</sup> para evitar el tecnicismo de los prospectos comerciales, más dirigidos al médico; edición de boletines informativos sobre determinados grupos de fármacos, etc. Estas medidas educativas se

deben plantear desde un punto de vista multidisciplinario ( médicos, epidemiólogos, coordinadores del medicamento, técnicos de educación para la salud, etc.).

Por otro lado, la administración sanitaria también está poniendo en marcha medidas reguladoras para favorecer un uso mejor de los medicamentos por parte del usuario; las muestras de ello son las nuevas recetas, donde se amplía las instrucciones al paciente, y las cartillas de largo tratamiento<sup>50,51</sup>.



## **2. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA**

### **2.1. Concepto**

Con la denominación de Enfermedad Tromboembólica o Enfermedades Tromboembólicas se incluyen todos los cuadros clínicos debidos a la presencia de trombos dentro del aparato circulatorio<sup>52</sup>.

Los trombos se diferencian por su origen, localización y estructura. Pueden formarse en cualquiera de las partes del aparato cardiovascular: arterias, venas, interior de cavidades cardiacas y en la microcirculación. Pero los mecanismos de formación de los trombos y los cuadros clínicos a que dan lugar difieren en cada una de esas partes<sup>52</sup>.

La trombosis, arterial o venosa, junto a los procesos embólicos que pueden aparecer como complicación de una trombosis son, probablemente, la causa más importante de enfermedad y muerte en los países desarrollados en la actualidad<sup>53</sup>.

### **2.2. Fisiopatología**

El organismo tiene un mecanismo fisiológico de defensa para asegurar la permeabilidad vascular y la circulación sanguínea, denominado hemostasia; se trata de un delicado balance entre los mecanismos de la coagulación, los de la formación de fibrina, y los de la fibrinólisis<sup>54</sup>.

En él cabe distinguir las siguientes fases, en cada una de las cuales

existe interacción entre la sangre y la pared de los vasos<sup>55</sup>:

- a. Vasoconstricción localizada del área afectada
- b. Formación de un agregado de plaquetas o trombo sobre la superficie vascular lesionada
- c. Formación de fibrina que refuerza el trombo plaquetario
- d. Eliminación de los depósitos de fibrina o fibrinolisis

Cuando se altera la hemostasia puede hacerlo hacia dos vertientes opuestas: diátesis hemorrágica o diátesis trombótica (arterial o venosa).

En la primera se encuentra deprimida la actividad coagulante porque: existe un déficit de los factores vasculosanguíneos que promueven la coagulación, están aumentados los factores que contrarrestan la acción trombógena, o se encuentra estimulada la actividad fibrinolítica.

En la diátesis trombótica predomina la actividad coagulante porque hay: un incremento o facilitación de los factores vasculares y sanguíneos que inducen la formación del trombo, una deficiencia de los factores que contrarrestan la actividad trombógena, o una deficiencia de la actividad trombolítica.

Desde hace muchos años se sabe que la triada formada por la pared del vaso, el flujo sanguíneo y la presencia de ciertos factores circulantes tiene gran importancia en la patogenia de la trombosis. Esta triada aún sigue vigente, y la interacción de estos tres factores condiciona la aparición de una trombosis<sup>53</sup>.

### **Pared del vaso**

El endotelio normal actúa como una barrera natural, previniendo la

formación del trombo en la pared del vaso y evitando que los constituyentes de la sangre interaccionen con las estructuras subendoteliales. El resultado es que se limita la formación y el crecimiento del trombo<sup>55</sup>.

### **Flujo sanguíneo**

El flujo sanguíneo condiciona el tamaño, localización y estructura del trombo.

Se denomina laminar por la tendencia a fluir en capas cilíndricas concéntricas, en las que la rapidez de la sangre crece del centro a la periferia. Por otro lado, como los componentes celulares de la sangre se repelen mutuamente por sus cargas eléctricas y tienden a separarse unos de otros y del endotelio, los hematíes tienden a ocupar la posición central de la luz; con ello desplazan a las plaquetas hacia la superficie vascular, favoreciendo así su adhesión a la pared<sup>54</sup>.

En lugares de la circulación sanguínea donde se producen turbulencias aparecen agregados plaquetarios en la parte exterior de la corriente y, simultáneamente, se acumulan allí factores de la coagulación activados, mediadores de la agregación plaquetaria y sustancias capaces de lesionar el endotelio. Todo ello facilita la formación y crecimiento del trombo.

El efecto del flujo sanguíneo es limitar el crecimiento del trombo; dado que en los lugares de flujo rápido se diluyen pronto los factores de coagulación activados y las sustancias que activan las plaquetas, es difícil que en dichas zonas se produzca un trombo oclusivo<sup>53</sup>.

## **Factores circulantes**

Aunque no está claro su papel, se ha demostrado la existencia de diversas alteraciones de estos factores que conllevan activación plaquetaria, de la coagulación, o inhibición de fibrinolisis, en individuos con trombosis y en otras patologías que cursan con un aumento acusado de su incidencia<sup>53</sup>.

### **2.3. Clasificación**

Las características de los trombos, su localización y su patogenia permite distinguir trombosis arterial y trombosis venosa.

#### **2.3.1. Trombosis arterial**

Los trombos que se forman se denominan trombos blancos, porque en su composición predominan las plaquetas y poseen poca fibrina<sup>56</sup>.

Se desarrollan a nivel de las suturas vasculares (arterioarteriales, arteriovenosas), en las prótesis artificiales, o como complicación de la aterosclerosis (la placa ateromatosa constituye el sustrato del trombo).

En las suturas vasculares las estructuras del subendotelio se ponen en contacto con la sangre circulante, activándose las plaquetas y las proteínas plasmáticas que intervienen en la coagulación de modo similar al de suprimir la hemorragia en caso de disrupción vascular. Si la placa ateromatosa se rompe, el contenido subendotelial se expone a la sangre circulante y se activa bruscamente el proceso que

da lugar al coágulo intravascular o trombo. Éste puede embolizar, ocluir rápidamente la luz vascular o incorporarse gradualmente a la placa. La mayoría de placas que se fisuran o rompen contienen en la superficie lípidos extracelulares, y con mucha frecuencia se fisuran en la unión de la placa con la íntima del vaso.

La ruptura de la placa no se produce solamente por las características intrínsecas de la lesión aterosclerótica, sino también por fuerzas externas como inestabilidades de flujo, turbulencias y oscilaciones en las fuerzas de cizallamiento.

Actualmente se explica el mecanismo de aparición de la angina inestable, el infarto de miocardio y la muerte súbita, por los distintos desarrollos del trombo sobrepuesto a la placa ateromatosa<sup>54</sup>.

### 2.3.2. Trombosis venosa

Los trombos que se forman se denominan por su aspecto trombos rojos; se forman en condiciones de flujo sanguíneo lento, son ricos en fibrina y hematíes, y contienen relativamente pocas plaquetas<sup>55</sup>.

Su patogenia es multifactorial, interviniendo simultáneamente diferentes condiciones que por sí solas serían inactivas. Se reconocen 4 estadios<sup>53</sup>:

a) estasis en el sistema valvular con depósito de hematíes, plaquetas y leucocitos, y generación local de trombina, gracias al aporte de factores de coagulación activados.

b) la trombina generada induce agregación de plaquetas y formación

de fibrina, con aparición de un agregado primario, o nido.

c) el depósito de capas sucesivas de plaquetas y fibrina sobre el agregado primario determina su propagación.

d) cuando el crecimiento es suficiente se produce el bloqueo del flujo venoso, por oclusión de la luz, y la extensión retrógrada del trombo.

La oclusión puede producirse en una vena superficial o profunda (venas safenas mayores o menores, o de sus tributarias). En el primer caso el componente de vasculitis es prácticamente constante. Son ejemplo de ellas las varicoflebitis, las causadas por trauma mecánico agudo y las que aparecen en el eritema indurado. Aparece dolor localizado en el lugar del trombo, y el recorrido de la vena se presenta con eritema, edema y dolor. Rara vez se produce en éstas como complicación la embolia pulmonar o la insuficiencia venosa crónica.

#### **2.4. Situaciones de riesgo tromboembólico**

No se diferencian mucho las de las trombosis arteriales de las venosas. Ello es lógico, dado que en mayor o menor proporción ambas implican activación plaquetaria y formación de trombina. Las diferencias se deben a que la trombosis arterial se favorece por un flujo sanguíneo elevado y por la formación de placas ateroscleróticas, mientras que la predisposición a la trombosis venosa tiene lugar en situación de estasis. Estas diferencias coinciden con el grosor de la pared vascular, evidentemente mayor en las arterias. En consecuencia, la hipertensión, el tabaquismo y el nivel alto de LDL son situaciones de riesgo de trombosis arterial, pero en general no predisponen a la

trombosis venosa. Las demás situaciones de riesgo son, con mayor o menor intensidad, comunes a ambos procesos<sup>53</sup>.

Entre las situaciones de riesgo se distinguen dos grandes grupos: unas primarias, producidas por anomalías de la hemostasia, frecuentemente congénitas; y otras secundarias, que constituyen un amplio conjunto que evidencian que la trombosis debe tener un origen complejo y multifactorial<sup>53,55,56</sup>(Tabla nº I)

## **2.5. Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)**

Este término engloba dos entidades que, desde el punto de vista fisiopatológico, están estrechamente relacionadas: la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). Ambas son causa importante de morbilidad y mortalidad en la población general.

La trombosis venosa profunda aparece por la combinación de estasis, hipercoagulabilidad y alteración de la pared vascular, siendo el estasis el factor predominante. Ello se refleja en que su más frecuente localización tiene lugar en los miembros inferiores, en que ocurre enlentecimiento de la corriente sanguínea, y preferentemente en el fondo de las válvulas venosas, en las que el flujo es especialmente lento.

Pero este enlentecimiento no es suficiente, se requiere además la activación de la coagulación. Esta puede ocurrir por la puesta en marcha del sistema intrínseco de la coagulación al exponerse los factores de la misma en contacto con superficies vasculares desendotelizadas; sin embargo, ocurre principalmente por la puesta en

---

**TABLA N° I**

---

---

**SITUACIONES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO**

---

**1. Primarias****1.1. Congénitas**

- a) Alteraciones del mecanismo antitrombina: déficit de antitrombina III, déficit de cofactor II de la heparina.
- b) Alteraciones del sistema de la proteína C: déficit de proteína C, resistencia a la proteína C activada, déficit de proteína S.
- c) Alteraciones de la vía de la fibrinólisis: déficit de plasminógeno, displasminogenemia, déficit del activador tisular del plasminógeno (tPA), aumento del inhibidor del tPA (PAI-1).
- d) Otras alteraciones: déficit del factor XII de la coagulación, disfibrogenemia.

**1.2. Adquiridas**

Anticuerpos antifosfolipidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiopina).

**2. Secundarias**

**2.1. Anomalías de la coagulación y la fibrinólisis:** sepsis, neoplasias, embarazo y puerperio, cirugía mayor, traumatismos, anticonceptivos orales, síndrome nefrótico.

**2.2. Anomalías plaquetarias:** síndromes mieloproliferativos crónicos, hemoglobinuria paroxística nocturna, hiperlipemia, diabetes, trombocitopenia inducida por heparina, trombocitosis.

**2.3. Anomalías vasculares y reológicas:** estasis venosa (inmovilización, obesidad, edad avanzada, postoperatorio), síndromes de hiperviscosidad (policitemias, leucemias, gammopatías monoclonales), drepanocitosis, prótesis valvulares y vasculares artificiales, homocistinuria, vasculitis, arterioesclerosis.

---



marcha del sistema extrínseco de la coagulación por la liberación de factor tisular desde los tejidos dañados. Por esta vía, se puede inducir trombosis en traumatismos, quemaduras u otras formas de necrosis tisular. Los monocitos expuestos a endotoxinas también desarrollan actividad de factor tisular. Otro modo de activación de la coagulación intravascular puede tener lugar por liberación de proteasas celulares que activan directamente el factor X. Las células tumorales tienen esta capacidad de liberación, contribuyendo a la frecuente aparición de trombosis venosa en la enfermedad cancerosa.

La trombosis venosa, al contrario que la arterial, no está frecuentemente precedida por alteraciones de la pared vascular, aunque la puesta en marcha de la coagulación implica al menos algún grado de trastorno. Sin embargo, existen algunas situaciones (como la fractura de cadera) en que dicho trastorno venoso es evidente en los grandes vasos situados en la vecindad de la fractura que están dañados por el traumatismo. Durante la intervención de prótesis de cadera también hay marcada torsión de la vena femoral, que puede dañar la pared del vaso. Finalmente, la activación de la coagulación es el factor predominante en la génesis de la trombosis venosa asociada a tumores malignos.

La localización más frecuente de los trombos en la TVP es en las venas de la pantorrilla, seguidas de las venas poplitea, femoral e ilíaca; en las extremidades superiores es poco frecuente, relacionándose con la utilización de catéteres en la vena subclavia<sup>57,58</sup>.

La TVP se manifiesta con hipersensibilidad en el trayecto de las

venas afectadas, aumento de la turgencia, distensión de las venas superficiales y aparición de venas colaterales prominentes.

El diagnóstico puede ser difícil al poder mantenerse un retorno venoso adecuado a través de las venas restantes (hasta un 50% de los pacientes son asintomáticos).

Tras la TVP puede quedar afectada de forma irreversible la estructura valvular, produciendo una insuficiencia venosa crónica; su magnitud dependerá del tramo valvular afectado y de la eficacia de la circulación colateral<sup>57,59</sup>.

La TVP no tratada se hace proximal en el 7-20% de los casos, y de ellos el 50% embolizan. Se ha detectado que más del 95% de los émbolos pulmonares se originan en trombos del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores; por tanto, el TEP pulmonar se considera una complicación de la TVP de las extremidades inferiores.

El TEP es una causa importante de morbilidad y mortalidad, pero sólo una minoría de los episodios son diagnosticados en vida. En autopsias rutinarias de pacientes hospitalizados, se pudo comprobar que el 30% de los casos presentaban TEP, reciente o antiguo, sin sospecha diagnóstica previa. Este hecho, probablemente se relaciona con las siguientes observaciones: en 2/3 de los TEP fatales se produce la muerte en 1-2 horas tras el episodio embólico, no quedando tiempo para efectuar el diagnóstico; el diagnóstico es muy difícil, especialmente en ancianos y en pacientes con enfermedad cardiopulmonar; y el TEP silente es frecuente, sin que se conozca bien

su pronóstico<sup>60</sup>.

Todos estos hechos suponen varias implicaciones: la prevención de la TVP es la forma más eficaz de prevenir la muerte por embolia; el tratamiento precoz de la TVP limita la frecuencia de embolia; y para reducir el riesgo de embolia son fundamentales identificar los pacientes con alto riesgo de TVP<sup>57</sup>.

## **2.6. Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa**

La profilaxis de la ETV tiene como objetivos la prevención de la TVP para evitar la morbilidad inherente a la propia patología local y, lo que es más importante, reducir el riesgo y la mortalidad del TEP. Aunque la terapéutica anticoagulante es muy efectiva para el tratamiento de la ETV, 2/3 de los pacientes que fallecen lo hacen en los 60 minutos posteriores al inicio de los síntomas, cuando dicho tratamiento no ha sido iniciado o aún no es efectivo. De ahí que la profilaxis de la morbimortalidad pueda ser más eficaz que el tratamiento de la enfermedad establecida<sup>61</sup>. Existen numerosos estudios que han demostrado la eficacia de la profilaxis en distintas situaciones de riesgo de ETV<sup>62,63,64,65,66</sup>.

Otro factor más a favor de efectuar profilaxis de la ETV en los pacientes de riesgo es su favorable relación coste-efectividad. Diversos estudios<sup>67,68</sup> han demostrado que resulta más barata y efectiva la prevención que realizar el tratamiento una vez que la patología se ha instaurado. Asimismo, la profilaxis es más eficiente que la aplicación rutinaria de técnicas de detección precoz de la trombosis

(gammagrafía con fibrinógeno marcado, pletismografía de impedancia o ultrasonidos, flebografía). En consecuencia, las técnicas de cribaje, más caras y menos eficaces que la realización de profilaxis, sólo son aconsejables en caso que los pacientes no puedan recibir la profilaxis<sup>67,69</sup>.

Las diferentes modalidades de profilaxis (Tabla nºII) actúan directamente sobre los mecanismos básicos de producción de la trombosis. Así, los métodos físicos evitan el estasis venoso, y los métodos farmacológicos actúan reduciendo la actividad coagulante y trombógena.

#### 2.6.1. Métodos físicos

Su fundamento es prevenir el estasis venoso; todos favorecen el retorno venoso y de esta forma evitan el estasis y, por tanto, la formación del trombo.

Su principal ventaja estriba en la ausencia de riesgo de sangrado, de forma que pueden ser utilizados cuando existe contraindicación para la profilaxis farmacológica<sup>66</sup>.

---**Movilización activa precoz:** es el método más conocido e importante; debe aplicarse siempre, como norma general, y debe acompañar a todo tipo de profilaxis.

---**Movilización pasiva continua:** no ha demostrado tener repercusión alguna sobre la incidencia de TVP postoperatoria<sup>70</sup>.

---

**TABLA N°II**

---

---

**MÉTODOS DE PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA**

---

**\* Físicos**

- Movilización activa precoz
- Movilización pasiva continua
- Vendaje o medias elásticas de compresión gradual
- Compresión neumática intermitente
- Estimulación eléctrica intermitente
- Dispositivo compresor del arco venoso plantar

**\* Farmacológicos**

- Heparina no fraccionada
  - Heparinas de bajo peso molecular
  - Anticoagulantes orales
  - Antiagregantes plaquetarios
  - Dextranos
  - Otros fármacos
-

**--Vendaje o medias elásticas de compresión gradual:** mediante una compresión gradual, que es mayor distalmente, favorecen el retorno venoso de las piernas. Su eficacia en la ETV no está suficientemente contrastada; en efecto, aunque se ha comprobado su eficacia en pacientes de riesgo moderado, fundamentalmente en casos de TVP distal<sup>71</sup>, sometidos a cirugía general, no existen suficientes datos para valorar su eficacia en la trombosis proximal, en el TEP, o en pacientes con riesgo importante. La combinación de este método con otras medidas profilácticas, sobretodo heparina no fraccionada, ofrece una mejor protección contra la ETV<sup>64,72</sup>.

**---Compresión neumática intermitente:** consiste en unas botas o polainas hinchables, que producen ciclos de compresión (10 segundos/minuto a una presión de 35-40 mm Hg) sobre el sistema venoso y vacían las venas profundas de las pantorrillas en dirección proximal; con ello se evita el estasis venoso y, además, aumenta la actividad fibrinolítica endógena<sup>69</sup>.

Su utilidad en la prevención de la TVP es similar a la de los fármacos utilizados en profilaxis tromboembólica en pacientes quirúrgicos de riesgo moderado<sup>64,66,72</sup>; ha demostrado ser eficaz para reducir la frecuencia de TVP proximal, tanto de forma aislada como asociada a aspirina o a dosis bajas de warfarina en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera<sup>73</sup>; su eficacia también ha sido demostrada en cirugía general, urología y cirugía mayor de rodilla, no habiendo todavía suficientes estudios en otros tipos de intervenciones

o situaciones médicas<sup>69</sup>.

Carece de efectos adversos sobre la coagulación, lo que la convierte en el método de elección cuando el peligro de sangrado sea alto ( neurocirugía, pacientes con ictus hemorrágico).

Su aceptabilidad por el paciente es variable en cada caso debido a que resulta incómodo; por otra parte, está contraindicado cuando hay compromiso de la circulación arterial.

**---Estimulación eléctrica intermitente:** se efectúa sobre los músculos de la pantorrilla durante la intervención y en el postoperatorio inmediato; aunque eficaz, es dolorosa y mal tolerada por los pacientes (sólo utilizable durante el periodo de anestesia)<sup>74</sup>.

**---Dispositivo compresor del arco venoso plantar:** con él se efectúa la estimulación por presión de la planta del pie para mejorar el retorno venoso; una cámara de aire que se adapta al pie del paciente es inflada de forma rápida pero intermitente, lo que produce un aplanamiento del arco plantar similar al de la deambulación y facilita un reflujo venoso capaz de superar más de 100 mmHg de presión. El mecanismo de actuación no está claro, pero parece que el cambio brusco de presión en el endotelio produce la liberación de un factor de relajación propio de aquel (EDRF), identificado como óxido nítrico, que produce un aumento del flujo sanguíneo en toda la extremidad al disminuir las resistencias periféricas. Con este dispositivo se han realizado varios estudios en pacientes de con artroplastia total de cadera y de rodilla,

con resultados alentadores en la disminución de la TVP<sup>75,76,77</sup>.

### 2.6.2. Métodos farmacológicos

Los fármacos que se van a utilizar para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica son los mismos que para la profilaxis, debido a que el efecto buscado es el mismo: actuar sobre el equilibrio entre acciones pro y anticoagulantes. La diferencia estribará en las dosis utilizadas, siendo en general menores para el uso profiláctico.

#### 2.6.2.1. Heparina no fraccionada (HNF)

La HNF es una mezcla de disacáridos, constituida por partes equimolares de ácido D-glucurónico y D-glucosamina, con alto contenido en radicales sulfúrico que le aportan un carácter aniónico. Se obtiene del pulmón bovino o de la mucosa intestinal porcina. Su peso molecular oscila, según la técnica de obtención, entre 4.000 y 40.000 daltons (media de 15.000).

En cuanto a las posibles diferencias clínicas, efectos secundarios y/o complicaciones de los dos tipos de heparina utilizados, la sal sódica o la cálcica, no existen prácticamente diferencias en la profilaxis de la ETV entre ambas. La única excepción al respecto se encuentra en la intensidad y en la frecuencia de aparición de hematomas en los puntos de punción, mayor con heparina cálcica que



con sódica<sup>78,79</sup>.

La acción fundamental de la heparina como anticoagulante se basa en su interacción con la antitrombina III (AT III), factor del plasma que tiene actividad de cofactor de la heparina<sup>80</sup>, produciendo un cambio conformacional en la molécula de dicho cofactor. El complejo heparina-AT III provoca una aceleración de la velocidad con que la AT III inactiva los enzimas involucrados en la vía de la coagulación: la trombina y los factores IX<sub>a</sub>, X<sub>a</sub>, XI<sub>a</sub> y XII<sub>a</sub><sup>61,81</sup>.

En la práctica clínica el parámetro que se emplea para valorar la acción de la heparina es el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), que mide tanto el sistema de coagulación intrínseco (factores VIII, IX, XI y XII) como los factores de la vía final común (factores II, V y X)<sup>81</sup>.

Las reacciones adversas que pueden aparecer son las siguientes:

- Hemorragias: es la más frecuente (1-33%<sup>80,81</sup>) e importante. El riesgo de que aparezca depende de varios factores<sup>61</sup>: dosis de heparina y respuesta anticoagulante del paciente; vía de administración; condición clínica del paciente (historia previa de úlceras o de hemorragia cerebral, etc.); uso concomitante de antiplaquetarios o fibrinolíticos.

- Trombopenia, en la que se distinguen dos tipos diferentes: Una trombopenia transitoria y moderada, que ocurre habitualmente en la primera semana de tratamiento, es de mecanismo incierto y reversible

aún manteniendo la administración de la heparina; una forma grave ( $<100.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ ), debida a un mecanismo inmunológico; suele aparecer a los 5-15 días de tratamiento<sup>80</sup>, se puede asociar a complicaciones trombóticas, es reversible sólo si se interrumpe la administración de heparina (se recomienda la vigilancia del recuento de plaquetas cada 3-6 días<sup>61</sup>).

- Osteoporosis: puede aparecer tras tratamientos prolongados (más de 3 meses) y a dosis elevadas<sup>61</sup>.

- Otros efectos adversos poco frecuentes son las lesiones dérmicas: urticariales, papuloeritematosas y necrosis de la piel, reacciones de hipersensibilidad.

La eficacia de la HNF en la profilaxis de la ETV está bien documentada<sup>63,65,69,82,83</sup>: reduce tanto la incidencia de TVP (hasta un 70% respecto al grupo control), como la de TEP (47%, y 66% de los TEP mortales)<sup>83</sup>.

La dosis necesaria para profilaxis de ETV es más baja que la requerida para tratar las establecidas. Se ha observado que dosis bajas de HNF por vía subcutánea (5.000 U/8-12 horas, según si el riesgo para ETV sea alto o moderado, respectivamente) producen reducciones significativas de la incidencia de TVP<sup>84,85</sup>, excepto en cirugía ortopédica en la que la eficacia se consigue cuando la razón del TTPA paciente/control se mantiene entre 1.3 y 1.5<sup>69</sup>.

### 2.6.2.2. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Son fragmentos de heparina no fraccionada, obtenidos mediante despolimerización química o enzimática. Aunque se engloben todas bajo el mismo término conceptual, HBPM, son en realidad un grupo heterogéneo con características bioquímicas y farmacológicas diferentes<sup>81,86</sup>. Sin embargo, estas diferencias no repercuten en su eficacia y seguridad; por tanto, a efectos prácticos deben considerarse equivalentes pero no intercambiables<sup>87,88</sup>.

Las HBPM actualmente aprobadas en España son: dalteparina, enoxaparina y nadroparina<sup>12</sup>(Tabla nºIII).

Como la unión de la heparina a la AT III está mediada por un pentasacárido, cualquier heparina que contenga la secuencia del mismo inactiva el factor  $X_a$ , provocando así la aceleración de la interacción entre la AT III y el factor  $X_a$ . En cambio, para que la heparina inactive la trombina es preciso que se asocie no sólo a la AT III sino también a la propia trombina (factor  $II_a$ ), formándose un complejo ternario<sup>61,80</sup>. Para formarlo las cadenas de heparina han de tener una longitud al menos de 18 unidades de sacáridos (incluyendo lógicamente el pentasacárido esencial para su unión a la AT III). La mayoría de las moléculas de HNF tienen esa longitud, mientras que no ocurre así en las HBPM. En consecuencia, inactivan el factor  $X_a$  en mucho mayor grado que al factor  $II_a$ .

Parecía que el efecto antitrombótico era debido exclusivamente a la actividad antifactor  $X_a$  pero se ha visto<sup>89</sup> que la inhibición única de

**TABLA N° III****HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR APROBADAS EN ESPAÑA (1998)**

	<b>ENOXAPARINA</b>	<b>DALTEPARINA</b>	<b>NADROPARINA</b>
<b>Peso molecular</b>	3.000-8.000 (media de 4.500)	2.000-9.000 (media de 5.000)	2.000-8.000 (media de 4.500)
<b>N° de monosacáridos</b>	10-27	7-30	7-27
<b>Relación actividad Xa/IIa</b>	2,7/1	2/1	3,2/1
<b>Vida media (minutos)</b>	129-180	119-139	132-162

este factor es insuficiente y que es necesario la inhibición de trombina para prevenir la formación de trombos; para ello es necesario que la heparina tenga un peso molecular mínimo de 4.500 a 5.000 daltons. Mientras la HNF tiene por definición una relación anti- $X_a$ /anti- $II_a$  de 1/1, en las HBPM esta relación oscila entre 4/1 y 2/1<sup>86,90</sup>.

Se ha visto que a esta acción antitrombótica se suman otros mecanismos que la potencian, como la liberación del inhibidor del factor tisular (TFPI) desde el endotelio vascular, y la liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA)<sup>86,90,91</sup>.

Las complicaciones hemorrágicas son menores<sup>92,93</sup> que con la HNF, pero no se conoce con certeza la capacidad del sulfato de protambina para neutralizarlas<sup>88</sup>. También es menor la incidencia de trombopenia (y aún más la de la forma grave); existe reacción cruzada con la trombopenia inducida por HNF por lo que no se debe administrar en pacientes con antecedentes de ésta<sup>88</sup>.

La aparición de osteoporosis en tratamientos prolongados y a dosis altas se ha descrito, pero con menor incidencia que la HNF. Otros efectos adversos menos frecuentes son: hipoaldosteronismo, elevación transitoria de las transaminasas, reacciones cutáneas alérgicas y necrosis cutánea en el lugar de las inyecciones<sup>87</sup>.

Las ventajas de la HBPM sobre la HNF serían: su mayor acción inhibidora del factor  $X_a$  con menor efecto antitrombina, lo que permite

usar dosis fijas o ajustadas por peso sin tener que controlar la actividad heparínica (TTPA); su mayor biodisponibilidad por su menor peso molecular; su vida media más larga (eliminación renal dosis-independiente, y menor unión a proteínas plasmáticas y a las células endoteliales), lo que permite la administración única al día; su menor inhibición de la función plaquetaria, por menor afinidad por el factor von-Willebrand y a otros factores plaquetarios; su menor acción sobre la lipólisis, al estimular en menor grado la actividad de la lipoproteinlipasa; su mayor capacidad de reducir la viscosidad sanguínea; y su capacidad de reducir la diseminación de células tumorales en cirugía oncológica<sup>91</sup>.

A estas ventajas de administración y de seguridad, se suma su probada eficacia<sup>87,88,94,95,96,97,98</sup>.

En resumen, comparando las HBPM con placebo o con HNF en la profilaxis de ETV se ha llegado a la conclusión que son al menos tan eficaces como la HNF, pero con ventajas sobre ella en cuanto a seguridad y comodidad de administración en los pacientes de riesgo moderado; además, en los que presentan riesgo alto superan en eficacia a la HNF<sup>87,88,94,95</sup>.

Actualmente se estudian otras aplicaciones de las HBPM, como el tratamiento domiciliario de la TVP, el de la angina inestable y el del accidente vascular cerebral (AVC)<sup>88</sup>. También se investigan nuevas HBPM, con peso molecular aún más bajo y con mayor relación anti-X<sub>a</sub>/ anti-II<sub>a</sub>; un ejemplo es la RO-II, que presenta una relación anti-X<sub>a</sub>/ anti-II<sub>a</sub> de 9/1, y que frente a HNF ha demostrado una

disminución significativa de TVP<sup>99</sup>.

### 2.6.2.3. Anticoagulantes orales

Han sido utilizados ampliamente en Estados Unidos para la profilaxis de la ETV, siendo menor su utilización en Europa. Son muy eficaces, pero tienen el inconveniente, que limita su aceptación, de precisar un estrecho control de las pruebas de coagulación para minimizar el riesgo de sangrado.

En España se utilizan solamente el **acenocumarol** y la **warfarina**.

A diferencia de la heparina, la acción anticoagulante sólo se produce “in vivo”, requiriendo un período de latencia que oscila entre 12 y 24 horas. Son antagonistas de la vitamina K, esencial para la síntesis en el hígado de cuatro proenzimas factores de la coagulación (II, VII, IX y X) y de dos proteínas anticoagulantes (C y S)<sup>61,80</sup>.

La terapéutica anticoagulante precisa control analítico por dos razones: hay una gran variabilidad individual en la respuesta, y es muy estrecho el margen terapéutico. El test de control más empleado es el tiempo de protombina (TP). Para estandarizar las pruebas entre los laboratorios se ha adoptado el sistema de notificación denominado International Normalized Ratio (razón normalizada internacional, INR), que es la razón entre el TP del paciente y un TP de referencia internacional. Las mediciones de TP se convierten en mediciones de INR mediante la ecuación<sup>80</sup>:  $(TP \text{ paciente} / TP \text{ referencia})^{ISI}$ , siendo ISI: Índice internacional de sensibilidad.

El INR es la forma correcta de expresar los resultados del tiempo de

protombina en pacientes sometidos a terapéutica anticoagulante de forma estable.

Las reacciones adversas que pueden presentar son las siguientes<sup>61,80</sup>:

- Hemorragias. Es el principal efecto tóxico. Cuando el TP es normal puede deberse a traumatismo o ulceración previa, y cuando está descendido aparecen espontáneas en localizaciones dispares (gastrointestinales, renales, mucosas, cerebrales, uterinas, hepáticas y pulmonares).

-Otras reacciones más raras son: urticaria, alopecia, dermatitis, fiebre, náuseas, diarrea, cólicos abdominales, anorexia, necrosis del intestino delgado y necrosis cutánea (equimosis extensas y dolores en parte inferior del cuerpo o en la mama entre el 3º y 10º día de tratamiento y que se asocia sobretodo a déficit de proteína C o S).

-Abortos y teratogenia, debido a que atraviesan la barrera placentaria. En el primer trimestre pueden ocasionar un cuadro fetal (10%) con hipoplasia nasal, obstrucción de vías respiratorias superiores, calcificación condral generalizada y, en ocasiones, retraso mental. En el 2º y 3º trimestre se han observado anomalías del sistema nervioso central. En el tercer trimestre reducen los factores fetales dependientes de vitamina K, pudiendo ocasionar hemorragias en el recién nacido.

Hoy día su aplicación es restrictiva, aunque efectiva; para la prevención de TVP en cirugía de cadera (programada o de urgencia<sup>74</sup>),



en traumatismos múltiples, y en pacientes neoplásicos<sup>100</sup>; también en la profilaxis de la trombosis de la vena subclavia en portadores de forma prolongada de un catéter central. En la última indicación es eficaz la llamada minidosis de warfarina (1mg/día); en el resto se aconsejan dosis individualizadas para mantener valores de INR=2-3<sup>101</sup>.

#### **2.6.2.4. Antiagregantes plaquetarios**

El papel de estos fármacos en la profilaxis de TVP es todavía controvertido. Su empleo se basa en el efecto que tienen sobre la síntesis de tromboxano por las plaquetas y de prostaciclina por la pared vascular; este efecto, aunque claro en la prevención del infarto agudo de miocardio (IAM) y de los accidentes cerebrovasculares, no es tan manifiesto en la profilaxis de la TVP<sup>102</sup>.

Como reacciones adversas se pueden señalar:

- Gastrointestinales: son las más frecuentes. Los efectos menores (pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea y estreñimiento) son los más frecuentes, pero pueden inducir erosiones y úlceras y originar complicaciones de carácter hemorrágico y perforaciones.
- Renales: síndrome nefrótico, nefritis intersticial aguda, vasculitis, estados de baja perfusión renal, retención de agua, sodio y potasio, necrosis papilar (nefropatía intersticial crónica).
- De hipersensibilidad: erupciones maculopapulares, urticaria, angioedema, rinitis, asma bronquial, diarrea, shock anafiláctico.
- Hematológicas: generalmente relacionadas con un exceso de dosis, pero también pueden ser debidas a mecanismos inmunitarios (anemia

hemolítica de origen inmunológico).

El soporte principal para el uso de estos fármacos es un metaanálisis<sup>103</sup> en el que se mostraba que el ácido acetilsalicílico (AAS) reduce la trombosis venosa proximal y distal en un 30-40% y el TEP en un 60%, en pacientes quirúrgicos y en diversas situaciones médicas. No obstante, como su capacidad protectora es menor que la de otros fármacos<sup>104</sup>, su empleo aún no es aconsejable<sup>84,105</sup>.

#### **2.6.2.5. Dextranos**

Son polímeros de glucosa introducidos como expansores de volumen plasmático a los que, posteriormente, se les descubrieron propiedades antitrombóticas. Éstas se han atribuido al descenso de la viscosidad sanguínea, a la disminución de la reactividad plaquetaria con las paredes vasculares dañadas y a que los trombos de fibrina tienen una mayor susceptibilidad a la fibrinólisis en presencia de dextrano<sup>67,106,107</sup>.

Sus principales efectos adversos son: sobrecarga de volumen plasmático (puede producir fallo cardíaco en pacientes cardiopatas), reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia) y riesgo de sangrado.

Existen dos tipos de dextrano, el 70 y el 40, dependiendo de su peso molecular respectivo. El dextrano 70 no ha mostrado efectividad en la profilaxis de la TVP, pero el 40 parece tenerla ligera. En efecto, reduce la incidencia de ETV (sobre todo de TEP) en pacientes quirúrgicos, aunque menos que el resto de fármacos profilácticos empleados con ese fin (HNF, HBPM, anticoagulantes orales)<sup>64,72</sup>.

Su utilización es muy limitada, pues su eficacia aún no está suficientemente probada (no ha sido evaluado en pacientes médicos y apenas en cirugía general); otras limitaciones son su alto coste y la necesidad de administrarlo exclusivamente por vía intravenosa<sup>66</sup>.

#### **2.6.2.6. Otros fármacos**

Dado el papel primordial de la trombina en la patogenia de las enfermedades tromboembólicas se ha desarrollado el estudio de fármacos que sean capaces de inhibir a ésta de forma más específica que la heparina, en este grupo de fármacos se encuentran los siguientes:

##### **---Danaparoid**

Consiste en una mezcla de glucosaminoglicanos. Posee una elevada relación anti- $X_2$ /antitrombina y es eficaz en la prevención de la TVP<sup>67,108,109,110</sup>, pero la necesidad de administrarlo dos veces al día y su elevado coste han limitado su uso. Se considera una buena alternativa en los casos de trombopenia inducida por heparina, pues presenta una baja probabilidad de reacción cruzada con ésta<sup>96</sup>.

##### **---Hirudina y derivados (hirulog e hirugén)**

El mejor conocido y más extensamente estudiado es la hirudina<sup>57,97,98</sup>, ésta se fija a la trombina y la inactiva, pero además forma con ella un complejo no covalente altamente estable. Tiene acciones anticoagulante y antitrombótica, normalmente medidas por el TTPA. A diferencia de la heparina inhibe todas las acciones de la

trombina sin necesidad de actuar a través de la ATIII, y es capaz de inhibir la trombina unida al coágulo<sup>53</sup>.

Su principal reacción adversa es la hemorragia espontánea. Tiene el inconveniente que no existe ningún antídoto que la antagonice con rapidez.

A pesar que se les atribuye un futuro prometedor en la prevención y en el tratamiento de la ETV, todavía no se dispone de suficiente experiencia al respecto<sup>98,111,112</sup>.

### **3. UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

#### **3.1. Patologías quirúrgicas**

La incidencia de una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes y graves, la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), es más alta de lo que se presuponia debido a la dificultad de su diagnóstico clínico (aproximadamente dos tercios de las ETV son silentes)<sup>113,114</sup>. A partir de los estudios con fibrinógeno marcado<sup>65</sup> se ha comprobado que la incidencia real de trombosis venosa profunda (TVP) es, en cirugía general del 22.4%, en cirugía ortopédica electiva del 46.5% y en la traumática del 49%<sup>58</sup>. En España hay una incidencia de 62.400 casos/año de TVP y 23.400 casos/año de tromboembolismo pulmonar (TEP), con una mortalidad por embolia pulmonar del 10% de la totalidad de las muertes hospitalarias<sup>115</sup>.

El interés de la ETV radica no sólo en su frecuencia, si no en su gravedad; independientemente de sus secuelas (síndrome posttrombótico), su mayor importancia reside en su complicación más grave, el TEP (hasta el 3% de TEP son mortales en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de rodilla o cadera)<sup>58</sup>.

Determinados procedimientos quirúrgicos o lesiones traumáticas, como las artroplastias de cadera y rodilla, y las fracturas de extremidad proximal de fémur, presentan una mayor incidencia de complicaciones tromboembólicas; la artroplastia de cadera se ha convertido en el modelo de evaluación de la eficacia de los diferentes

métodos de profilaxis de la ETV<sup>74</sup> (se ha visto una incidencia de TVP sin profilaxis hasta del 80% y de TEP del 10% con una mortalidad del 2% por esta causa)<sup>116</sup>.

Desde el punto de vista socioeconómico la trascendencia de este problema también es importante, pues además de poner en peligro la vida del paciente, alarga su estancia hospitalaria, precisa medidas terapéuticas con su consiguiente coste, y predispone a nuevos episodios de tromboembolismo, y al síndrome postflebítico con sus secuelas. Está demostrado que la relación coste/beneficio de la profilaxis primaria en pacientes de riesgo elevado y moderado es claramente mejor que la no profilaxis<sup>67,116,117</sup>.

En nuestro país, el coste por paciente de riesgo en traumatología laboral sometido a profilaxis de la ETV fué 12.5 veces inferior al de los pacientes del mismo tipo que no recibieron profilaxis<sup>117</sup>.

Para determinar el riesgo tromboembólico de cada paciente se han establecido 3 niveles ( alto, moderado y bajo)<sup>118</sup>, teniendo en cuenta las características de la lesión, el procedimiento quirúrgico empleado, así como los factores de riesgo generales (edad, sexo, obesidad, ingesta de anovulatorios, etc) y locales (inmovilización o encamamiento, antecedentes de ETV en esa extremidad, etc)<sup>118</sup>.

La cuantificación del riesgo de ETV se efectúa de acuerdo a los valores de una tabla consensuada<sup>115</sup> (Tabla nºIV), en primer lugar se realiza un análisis con los factores de riesgo propios del enfermo, y posteriormente un segundo análisis con el riesgo ligado al propio acto quirúrgico<sup>119</sup>. Como resultado se obtiene una puntuación que incluirá

**TABLA N°IV**  
**CUANTIFICACIÓN DE RIESGO DE ETV EN PACIENTES QUIRÚRGICOS**

FACTORES DE RIESGO		FACTORES DESENCADENANTES	
HTA	1	Tipo de anestesia	
EPOC	1	Epidural	2
Artritis	1	General	3
Hiperlipemia	1		
Diabetes Mellitus	1	Acumular a intervención quirúrgica	
Hipoxemia	1	Cirugía >3 horas	2
Anaovulatorios	1	Cirugía séptica	2
Embarazo	1	Reintervención	2
Edad <40 años	1		
Obesidad	2	Inmovilización	
Varices	2	Encamamiento por enfermedad o postoperatorio	2
Cardiopatía no valvular	2	Encamamiento por fractura de MMII	4
Neoplasia	2	Encamamiento superior a 3 días	4
Trombocitosis	2		
Policitemia Vera	2	Tipo de cirugía	
Arteriopatía periférica	2	Ginecológica	2
AVC	3	Pélvica	2
IAM	3	Abdominal	2
Cardiopatía trombogénica	3	Torácica	2
Antecedentes familiares de déficit de antitrombina III	3	Próstata	3
Edad > 40 años	3	Cardiovascular	3
Puerperio	3	Trasplantes	3
Cáncer de páncreas	4	Neurocirugía	4
ETV previa	4	Ortopédica	6
I.C. Congestiva	4		
Shock	4	Interpretación	
Carcinoma metastásico	6	≥12 Alto riesgo	
Quemados	6	6-11 Moderado riesgo	
Paraplejía/hemiplejía	6	1-5 Bajo riesgo	

al paciente en uno de los niveles o grupos, y según el grupo estará indicada un tipo u otro de profilaxis.

En los pacientes de **bajo riesgo** la única profilaxis necesaria es la adopción de medidas mecánicas o físicas: movilización activa precoz del paciente, elevación de las extremidades inferiores, utilización de vendajes o medias elásticas de compresión gradual, estimulación eléctrica de los músculos de la pantorrilla, compresión neumática intermitente de la pantorrilla y estimulación por presión de la planta del pie<sup>75,76,77</sup>.

En los pacientes con **moderado riesgo** se pueden seguir diferentes alternativas, según las necesidades<sup>56,61,74,118,120,121,122</sup>.

1. Heparinas de bajo peso molecular, a dosis de 2000-3000 UI antiXa / 24 horas, comenzando dos horas antes de la intervención. En pacientes con gran obesidad, IMC (índice de masa corporal) superior o igual a 35, o con obesidad de más de 40% del peso teórico para la edad, sexo y talla, se utilizará el doble de dosis.
2. Heparina no fraccionada (HNF), sódica o cálcica, a dosis de 5000 UI / 8 -12 horas, comenzando 2 horas antes de la intervención. También se deben corregir las dosis en los mismos casos que en el punto anterior.
3. Métodos mecánicos, en asociación o no con métodos farmacológicos (está contraindicada la profilaxis farmacológica en la cirugía intracraneal y en pacientes con ictus hemorrágico, donde se



utiliza la compresión neumática intermitente).

En los pacientes con **alto riesgo** (cirugía ortopédica y traumatología, tanto de urgencia como electiva), también se pueden seguir distintas alternativas<sup>56,61,74,118,120,121,122</sup>:

1. Heparinas de bajo peso molecular, a dosis de 4000-5000 UI antiXa/ 24 horas, comenzando 12 horas antes de la intervención; posteriormente una dosis igual a las 12 horas de la intervención y luego continuar con la misma dosis cada 24 horas. En grandes obesos hay que corregir las dosis, tal como antes se dijo.
2. HNF / 8-12 horas, a dosis individualizadas para mantener la razón paciente/control del TTPA entre 1.3 y 1.5. Se inicia la administración 2 horas antes de la intervención.
3. Métodos mecánicos asociados.
4. Anticoagulantes orales a dosis moderadas (INR entre 2-2.5) han mostrado su eficacia, pero a costa de numerosas complicaciones hemorrágicas.

Un tema controvertido es la duración de la profilaxis; la incidencia de TVP tras cirugía ortopédica se creía que tenía una distribución bimodal<sup>74</sup>, con un primer pico entre el 4º día y el final de la 1ª semana, y con un 2º pico de menor amplitud hacia el día 17. Sin embargo, en estudios recientes<sup>123,124</sup> se describe otro aumento de riesgo tanto en el 1º como en el 2º mes del postoperatorio (el flujo venoso no se normaliza en su totalidad hasta pasadas más de 6

semanas). En lo que existe acuerdo unánime es en el tiempo mínimo que se debe mantener la profilaxis durante 7-10 días; en cuanto a la duración de la misma se suele recomendar hasta la “movilización activa completa” del paciente siendo difícil de objetivar esta situación<sup>74</sup>, aunque la tendencia es mantenerla hasta 4-6 semanas.

### **3.2. Patologías médicas**

El TEP se puede considerar la causa más frecuente de muerte en los pacientes hospitalizados en la década de los 80. Se ha comprobado que el 9% de los pacientes ingresados en los hospitales ingleses, fallecen durante su estancia en ellos, y que en el 10% de esos fallecimientos la causa fué el TEP<sup>66</sup>. Inicialmente, esta alta incidencia se asociaba sólo con los pacientes quirúrgicos, y la mayoría de estudios están realizados con estos pacientes, sin embargo, posteriormente se ha descubierto que son los pacientes médicos los que representan el porcentaje mayor de esta patología<sup>125</sup>; hasta el 75% de los pacientes ingresados en un servicio de medicina eran candidatos para profilaxis de ETV<sup>126</sup>, y sólo 1 de cada 4 pacientes fallecidos por TEP había sufrido una intervención quirúrgica previamente<sup>66</sup>. Probablemente más del 50% de los pacientes catalogados de TVP postoperatoria presentan el cuadro ya en la fase preoperatoria, desencadenado luego por algún factor de riesgo médico<sup>125</sup>. La incidencia de TVP oscila entre el 20-40% para el IAM, y cifras superiores al 70% para otros cuadros clínicos (hemoglobinuria

paroxística nocturna, shock séptico). Estos hallazgos han reforzado la importancia de la profilaxis de la ETV en los pacientes médicos; a medida que han progresado los conocimientos sobre el tema se ha elaborado una lista de factores de riesgo<sup>62,66,125,126,127</sup>. (Tabla n°V)

Es frecuente la asociación de varios factores de riesgo en un mismo paciente, siendo entonces el riesgo de ETV acumulativo. Se ha comprobado en pacientes hospitalizados<sup>128</sup> que uno o más de los factores de riesgo estaban presentes en el 71% de las ocasiones, dos o más en el 48%, tres o más en el 19%, cuatro o más en el 6%, y cinco o más en el 1%.

**Infarto agudo de miocardio:** La incidencia de TVP durante las 2 primeras semanas después de un IAM en ausencia de profilaxis es de un 20-40%<sup>129,130</sup>, de TEP del 10-15% y, son la causa probable de muerte en el 3-6% de los pacientes<sup>131,132,133</sup>. Estos datos podrían ser discutibles, pues se basan en poblaciones pequeñas de pacientes y el manejo terapéutico de los pacientes con IAM ha cambiado desde que se realizaron. Hoy probablemente haya disminuido la incidencia, gracias a la rápida movilización de estos pacientes y al uso rutinario de tratamiento antitrombótico (fibrinólisis, heparina, aspirina)<sup>125,134</sup>. De todas formas, existe un subgrupo de post-infartos donde la incidencia de TVP es mayor que en el resto; son aquellos que presentan IAM complicado con fallo ventricular izquierdo o shock cardiogénico<sup>132,135</sup>, en los que el incremento del riesgo estará

---

**TABLA N° V**

---

---

**FACTORES DE RIESGO DE ETV EN PACIENTES MÉDICOS**

1. Infarto agudo de miocardio
  2. Insuficiencia cardiaca congestiva
  3. Edad igual o superior a 70 años
  4. Inmovilización (Reposo en cama, lesiones del sistema nervioso central que den lugar a parálisis de los miembros inferiores, viajes de larga distancia)
  5. Antecedentes de enfermedad tromboembólica
  6. Síndrome nefrótico
  7. Neoplasias
  8. Tratamiento con estrógenos
  9. Embarazo y puerperio
  10. Estados de hipercoagulabilidad de causa congénita
  11. Otros: Obesidad (índice de masa corporal (IMC) >29), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, síndromes mieloproliferarivos, anemias hemolíticas, hemoglobinuria paroxística nocturna , vasculitis, grandes quemados (>40% de superficie corporal), colitis ulcerosa, venas varicosas.
-

relacionado con el mayor éstasis circulatorio y con la mayor área de necrosis del IAM.

No se sabe exactamente si el incremento del riesgo tromboembólico en estos pacientes es porque el IAM representa un factor de riesgo independiente o se debe a la combinación de varios factores concurrentes como la edad, la inmovilización en cama, el éstasis venoso secundario a la insuficiencia cardiaca, el estado de hipercoagulabilidad que se presenta en el momento del infarto, etc<sup>125,134,136</sup>.

En cualquier caso, los pacientes con IAM se encuadran en moderado o alto riesgo. Durante la fase aguda se consideran de alto riesgo, pasando posteriormente a moderado si el IAM no se complica, o quedándose como de alto riesgo si aparece alguna complicación (insuficiencia cardiaca congestiva, extensión del IAM) o existen factores de riesgo sobreañadidos (encamamiento prolongado, obesidad, edad avanzada, insuficiencia venosa profunda, antecedentes previos de embolismo, etc)<sup>118</sup>.

En estos pacientes es frecuente la utilización rutinaria de fármacos antitrombóticos, lo que supone una disminución del riesgo de TVP Y TEP. Entre los distintos motivos que justifican dicha utilización, destacan<sup>58,136,137,138,139,140,141,142,143</sup>.

-fibrinolíticos en caso de IAM, con afán trombolítico y para limitar el área de necrosis. En caso que los fibrinolíticos no estén indicados o exista contraindicación se usa AAS y heparina..

-heparina, después de la fibrinólisis, para evitar la reoclusión precoz

de la arteria repermeabilizada.

-antiagregantes, fundamentalmente AAS, como prevención secundaria del IAM.

-antiagregantes y anticoagulantes, en caso de IAM complicados con riesgo de embolismo sistémico (IAM anterior extenso, trombos murales en ventriculo izquierdo, dilatación de ventriculo izquierdo, embolismo previo, fibrilación auricular).

-antiagregantes y anticoagulantes tras medidas intervencionistas (angioplastia, by-pass aortocoronario, stent), para prevenir reoclusiones.

**Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC):** Los enfermos con ICC presentan una elevada incidencia de TEP Y TVP<sup>125</sup>, que pueden pasar desapercibidas con facilidad porque las manifestaciones clínicas son indistinguibles de las de la insuficiencia cardiaca. Por otro lado, el TEP puede ser una causa importante de descompensación en los enfermos con ICC.

Estos pacientes se van a incluir dentro del grupo de alto riesgo, pues además del debido al éstasis venoso propio de la ICC, suelen presentar otros factores como edad avanzada, inmovilización prolongada o antecedentes de TVP previa.

**Edad:** El riesgo de TVP aumenta con la edad, de forma que a partir de los 40 años el riesgo se duplica en cada década. En algunos estudios epidemiológicos, la edad superior a 40 años fué el factor

predisponente más frecuente<sup>128</sup>. Sin embargo, existe discondancia entre los autores, algunos consideran que entre 40 y 70 años el riesgo es pequeño, considerando sólo un riesgo cierto a partir de los 70, a diferencia de los pacientes quirúrgicos que sí se tiene en cuenta a partir de los 40<sup>125,126,134</sup>. Este aumento es debido tanto a que suelen coexistir otros factores de riesgo ( insuficiencia cardiaca, inmovilización, etc), como a causas debidas a los cambios fisiológicos del envejecimiento: modificaciones vasculares ( pérdida de elasticidad, ateromatosis, enlentecimiento venoso), aumento de los factores procoagulantes y descenso de los anticoagulantes<sup>144</sup>.

**Inmovilización:** Las enfermedades que producen inmovilización de las extremidades inferiores presentan una alta incidencia de TVP. En las enfermedades neurológicas que cursan con paraplejia o tetraplejia (enfermedades cerebrovasculares, lesiones medulares, etc), la ETV constituye una complicación muy frecuente; se ha observado TVP en el 63% de las extremidades paralizadas, mientras que sólo el 7% en el lado móvil, y entre aquellas el 1-2% sufren un TEP mortal<sup>125</sup>.

La duración de la inmovilización se considera de riesgo si se prolonga por encima de 3 días y de alto riesgo si supera los 7<sup>145</sup>. Se ha detectado trombosis venosa en el 15% de pacientes encamados durante menos de una semana, y hasta del 80% cuando el reposo es más prolongado<sup>125</sup>.

No sólo el reposo en cama es motivo de alteraciones del flujo

sanguíneo; también la postura de sentado produce enlentecimiento de la corriente sanguínea, favoreciendo la formación de trombos. Esto explica la aparición de fenómenos trombóticos tras vuelos en avión de larga distancia, en los que aparece el cuadro conocido como “síndrome de la clase turística o económica”<sup>146</sup>.

**Antecedentes de enfermedad tromboembólica:** Hasta un 14% de los pacientes con TVP tienen historia previa de trombosis<sup>147</sup>; este factor es más importante en los pacientes que se intervienen quirúrgicamente.

**Síndrome nefrótico:** Las complicaciones tromboembólicas son frecuentes, la trombosis de la vena renal se observa en el 35% de los casos, TVP en el 25% y TEP en el 5-8%<sup>148</sup>. Se ha relacionado con un aumento de la agregación plaquetaria, lesión endotelial por inmunocomplejos circulantes y estado de hipercoagulabilidad (defecto adquirido de antitrombina III, aumento de factores procoagulantes).

**Neoplasias:** La enfermedad tromboembólica constituye la principal complicación, y la segunda causa de muerte de los pacientes oncológicos<sup>149</sup>. Las enfermedades neoplásicas más frecuentemente relacionadas son la leucemia promielocítica aguda, los síndromes mieloproliferativos, los tumores primarios del sistema nervioso central y los adenocarcinomas muco-secretorios (tubo digestivo, páncreas, pulmón, ovario, etc.). La incidencia aumenta en los enfermos



neoplásicos que se intervienen quirúrgicamente.

El origen de estas alteraciones tromboembólicas es multifactorial: liberación por parte de las células tumorales de diversas sustancias con actividad procoagulante e inhibidora de la fibrinólisis, compresión o invasión directa de los vasos sanguíneos; el propio tratamiento quimioterápico. Tienen características especiales en estos pacientes: frecuentemente son migratorias, pueden afectar a venas del sistema venoso profundo y superficial, las venas afectas pertenecen a territorios poco frecuentes (extremidades superiores y el tórax), y suelen ser resistentes al tratamiento habitual con anticoagulantes.

Por último, cuando se intenta relacionar tromboflebitis y cáncer oculto se ha visto que la aparición de tromboflebitis idiopática en < 50 años se relaciona con una incidencia mayor de cáncer que el resto de la población<sup>150,151</sup>.

**Tratamiento con estrógenos:**<sup>66,127,147</sup> El riesgo trombótico es mayor en mujeres que toman anticonceptivos orales que en las que realizan tratamiento sustitutivo postmenopaúsico. En las primeras, la incidencia anual de TVP de 4 por cada 100.000 tratadas.

Los estrógenos modifican la hemostasia -favoreciendo la hipercoagulabilidad-, al disminuir la concentración de antitrombina III, y al aumentar tanto la de los factores II, V y VII, como la cifra de plaquetas. Existe correlación entre la cantidad de estrógeno de los distintos preparados y el riesgo trombótico; el riesgo es mayor en los que tienen más de 50 microgramos. Así se podría explicar por qué en

las pacientes postmenopáusicas con tratamiento sustitutivo, en las que la dosis utilizadas de estrógenos es 10 veces inferior<sup>125</sup> a la cifra anterior, no se ha observado un mayor riesgo de trombosis.

**Embarazo y puerperio:** En el embarazo existe dificultad para el retorno venoso en las extremidades inferiores debido a la compresión del paquete vascular femoral. Por otro lado, el riesgo trombótico existe durante todo el embarazo, pero es más frecuente en el tercer trimestre y en el puerperio (en el postparto puede llegar a ser hasta 20 veces superior que en el preparto<sup>152</sup>). Pueden, además, existir factores sobreañadidos que aumentan el riesgo, como son la existencia de preeclampsia o la realización de cesárea.

**Estados de hipercoagulabilidad de causa congénita:** Entre ellos podemos distinguir:

- Déficit de antitrombina III, de proteína C, o de proteína S.
- Resistencia a la proteína C activada.
- Disfrinogenemia.
- Déficit del cofactor II de la heparina, o del activador del plasminógeno.
- Anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolípidina).

En pacientes con ETV, sobre todo con edad inferior a 40 años, si el episodio es recurrente, o si existe historia familiar, se aconseja descartar la existencia de trombofilia, porque en el 8% de los casos se

encuentra una de las causas congénitas antes citadas.

Una vez identificados los factores de riesgo existentes, y dependiendo de la presencia o ausencia de ellos, se encuadran los pacientes en tres grupos: alto, moderado y bajo riesgo<sup>118,125</sup>.

Se consideran de **alto riesgo** (incidencia de TVP > 40% y de TEP del 1-10%)<sup>66,153,154</sup> aquellos que presentan patologías graves (insuficiencia cardiorrespiratoria, IAM en fase aguda, cáncer, colitis ulcerosa, trombofilia, inmovilización), o con parálisis de miembros inferiores.

De **riesgo moderado** (10-40% riesgo de TVP, 0.1-1% de TEP fatal)<sup>66,153,154</sup> los que presentan enfermedades médicas no graves (o menores), pero con antecedentes de ETV o de alguna patologías (insuficiencia cardíaca o respiratoria, IAM no complicado, enfermedad inflamatoria intestinal).

Los pacientes de **bajo riesgo** (riesgo de TVP < 10% y de TEP fatal < 0.1%)<sup>66,153,154</sup> son aquellos con enfermedades médicas no graves y sin antecedentes de ETV, pero encamados.

Inmediatamente después que se detecte y califique la situación de riesgo hay que comenzar la profilaxis tromboembólica, que se debe mantener mientras se mantenga dicha situación (generalmente hasta la movilización del paciente)<sup>153</sup>. Las pautas en la profilaxis de pacientes médicos no están tan definidas como en los pacientes

quirúrgicos; las últimas recomendaciones<sup>69,84,94</sup> son las siguientes:

### **Pacientes de bajo riesgo:**

Aunque hay que hacer una valoración individualizada, habitualmente sólo es necesario la adopción de medidas mecánicas o físicas.

### **Pacientes de moderado riesgo:**

Se pueden seguir diferentes alternativas, según las necesidades, siguiendo el orden:

1. Heparinas de bajo peso molecular, a dosis de 2000-3000 UI antiXa/24 horas.
2. HNF, sódica o cálcica, a dosis bajas (5000 UI /8-12 horas), por vía subcutánea.
3. Métodos mecánicos cuando estén contraindicados los métodos farmacológicos.

### **Pacientes de alto riesgo:**

También se pueden seguir distintas alternativas, en el siguiente orden:

1. Heparinas de bajo peso molecular, a dosis de 4000-5000 UI antiXa/24 horas.
2. HNF en igual dosis y pauta que para los de moderado riesgo.
3. Métodos mecánicos asociados.
4. Anticoagulantes orales; existe aún poca experiencia con su empleo, por lo que tiene resultados impredecibles.

Tal como se indicó en los pacientes quirúrgicos, en pacientes con gran

obesidad (IMC superior o igual a 35, o más de un 40% del peso teórico para edad, sexo y talla), es necesario corregir la dosis.

## **II. PLANTEAMIENTO**

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una enfermedad importante de la patología médica, y una complicación frecuente de la cardiaca. Ello es así por la confluencia de diferentes factores: elevada prevalencia, compleja morbilidad y frecuente mortalidad, posibilidades reales de prevenirla y tratarla eficazmente, estar identificados con claridad sus factores de riesgo y, finalmente, poderse prevenir tanto en su origen periférico como su complicación pulmonar<sup>60</sup>.

A pesar de su demostrada importancia, existen pocos estudios en comparación con los existentes en el ámbito quirúrgico, probablemente por su mayor complejidad para estudiarla<sup>119</sup>: heterogenicidad de las situaciones clínicas, duración (a menudo largo) del periodo de riesgo con la necesidad de profilaxis durante todo el periodo.

La eficacia de la profilaxis tromboembólica está demostrada<sup>134,135,153,155</sup>, lo que está por demostrar es su efectividad, debido a la escasez de estudios al respecto y los que existen reflejan una infrautilización<sup>156,157,158</sup>, oscilando las cifras entre 30-40% y el 50-60% según los factores de riesgo presentes<sup>134</sup>.

El IAM es donde más se ha estudiado la profilaxis tromboembólica por varias circunstancias: alta prevalencia e incidencia de cardiopatía isquémica (30.000 pacientes/año ingresan en hospitales españoles con diagnóstico de IAM), elevada morbimortalidad (mortalidad hospitalaria del 12-16%), alta incidencia en grupos laboralmente activos (repercusión socioeconómica),

fisiopatología tromboembólica, eficacia contrastada del tratamiento fibrinolítico<sup>142</sup>, y riesgo cierto de tromboembolismo arterial (favorecido por los trastornos del ritmo y la formación de trombos murales) y venoso (favorecido por la disfunción ventricular izquierda). El uso rutinario de fármacos antitrombóticos en los pacientes con IAM se basa en una eficacia ampliamente demostrada<sup>132,133,138,139</sup> y tiene 2 objetivos principales: el tratamiento agudo de la trombosis coronaria, y la prevención secundaria del IAM y del tromboembolismo arterial. La prevención del tromboembolismo venoso ha sido un objetivo secundario<sup>153</sup>, y en ocasiones se han logrado avances fortuitos en la realización de estudios con los objetivos principales antes señalados<sup>103</sup>. En los pacientes con IAM, los factores de riesgo, su cuantificación y la profilaxis a realizar son conocidos<sup>66,130,131,132,133,134,159</sup>. Coinciden con el denominador común del resto de patologías médicas, y es la infrautilización de la profilaxis, cifrándose ésta en un 40%-60% dependiendo de factores de riesgo sobreañadidos<sup>156,160</sup>. Esta infrautilización puede ser debido tanto a las características de la patología en cuestión (difícil diagnóstico por presentar curso silente en la mayoría de los casos) como de la medicación (riesgo de complicaciones hemorrágicas). La dificultad del diagnóstico y el riesgo de hemorragia hacen difícil de valorar en cada caso la magnitud del problema y la eficacia de la profilaxis<sup>158</sup>. La consecuencia es que el clínico se muestra reticente para su uso.



Lo antedicho justifica que todos los antecedentes bibliográficos<sup>156,157,158,160</sup> apunten a un uso incorrecto de la profilaxis tromboembólica en nuestro medio. No obstante hay circunstancias que podrían romper esa tendencia al mal uso, entre las que cabe incluir los programas educacionales en el personal sanitario para aumentar la utilización de profilaxis<sup>158,161</sup>, las características propias del centro (en los hospitales universitarios se hace un uso más correcto)<sup>156</sup>, el servicio responsable de la profilaxis<sup>162</sup>: en un estudio realizado en España se estudiaron las prescripciones hospitalarias de heparina, el 16.5% correspondían a tratamiento y el 83.5% a profilaxis, de éstas el 53.4% era profilaxis cardiológica, siendo la más frecuente la que se realiza en cardiología intensiva (75% de los pacientes en esta Unidad lo reciben).

El presente estudio espera demostrar una alta realización de profilaxis tromboembólica en los pacientes en que esté indicada según los criterios de consenso vigentes. Esta esperanza se basa en los motivos siguientes: se trata de un hospital universitario y con docencia para formación de médicos internos residentes, se lleva a cabo en una unidad especializada de cuidados intensivos (Unidad Coronaria), y los pacientes incluidos en el estudio son de moderado o alto riesgo.

Los objetivos del estudio son los siguientes:

1. Identificar el riesgo de tromboembolismo que presentan los pacientes con IAM ingresados en la Unidad Coronaria de nuestro hospital.

2. Estratificar los pacientes según dicho riesgo.
3. Analizar cuantitativa y cualitativamente la profilaxis realizada.

### **III. MATERIAL Y MÉTODO**

## **1. POBLACIÓN**

### **1.1. Descripción de la población de referencia**

La población objeto del estudio son los pacientes ingresados con diagnóstico de IAM en la Unidad Coronaria (UC) del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Dicho hospital es el centro de referencia de una Área Sanitaria denominada Área Hospitalaria “Virgen Macarena”, que atiende una población (censo 1991) de 483.434 habitantes (52.3% de hombres y 47.7% de mujeres)<sup>163</sup>.

En la Unidad Coronaria citada durante el año objeto del estudio (1995) hubo un total de 635 ingresos, de los cuales 346 (54%) correspondían a pacientes que sufrieron un IAM. Esta cifra supuso el 68.2% de los pacientes ingresados en el hospital durante dicho año con diagnóstico de IAM (código 410 de la Clasificación Internacional de Enfermedades)<sup>164</sup>.

### **1.2. Descripción de la muestra estudiada**

De los 346 pacientes ingresados en la UC con diagnóstico de IAM, sólo 323 cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de exclusión que se señalan en el apartado 2.2.2. Sólo se pudo rescatar las historias clínicas de 259, siendo éste el número final de pacientes. De ellos, el 23% son mujeres y el 77% son hombres (Figura N°1); la edad media global fué de 61 años (35-86) y según sexos: la edad media de las mujeres fué de 68 años (38-86) y la de los hombres de 60 años (35-84), esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ), lo que nos permite afirmar que la edad

promedio de aparición de IAM en las mujeres es más joven (8 años) que la de los hombres. Como aparece en la Figura N°2, la representación gráfica de la edad (agrupada en décadas) sigue una distribución unimodal con desplazamiento a la derecha, sin embargo si se desglosa por años sigue una distribución bimodal, con un primer pico a los 51 años y un segundo pico en los 73 años (donde se agrupa la mayoría de la población femenina).

La estancia media de los pacientes en coronarias fué de 9 días (1-46); tras el alta de la Unidad un 78% se trasladaron a otra sección del hospital para continuar su evolución (con una media de estancia global hospitalaria de 17 días (1-85)), el 8% fué dado de alta directamente a su domicilio y 34 de los pacientes fallecieron durante su estancia en Coronarias (Figura N°3).

Para el diagnóstico de localización del IAM se hicieron 4 grupos: anterior, inferior, No Q e indeterminado, y dentro de ellos subgrupos: anterior extenso, anteroseptal, anteroapical, inferolateral, etc. El diagnóstico más frecuente fué el inferior (40.5%), seguido de anterior (38.2%), No Q (19.3%) e indeterminados (1.9%).

## **2. MÉTODO**

### **2.1. Diseño del estudio**

Se ha realizado un Estudio de Utilización de Medicamentos (EUM), retrospectivo (año 1995), del tipo indicación-prescripción (a partir de la indicación de profilaxis tromboembólica se estudian las prescripciones realizadas).

## **2.2. Obtención de la muestra de estudio**

### 2.2.1. Cálculo del tamaño muestral

Dicho tamaño estaba prefijado, pues incluía todos los pacientes (346) con diagnóstico de IAM ingresados durante el año 1995 en la UC.

Para confirmar que esa cifra era adecuada, se calculó el tamaño muestral necesario<sup>165,166,167</sup> si el estudio no hubiera sido hecho con tamaño muestral prefijado. Para un estudio descriptivo de una variable dicotómica (realizar o no profilaxis), con un nivel de confianza del 95%, con una proporción estimada de 0.20 (se espera que al menos el 80% realicen profilaxis), y con una amplitud del intervalo de confianza de 0.10 (+/-0.5), el valor obtenido en dicho cálculo fue de 246 pacientes.

### 2.2.2. Selección de los pacientes

En la UC existe un archivo manual de las hojas de alta de los pacientes que son ingresados en dicha Unidad, a partir del cual se identificaron a los pacientes correspondientes a 1995.

Una vez identificados, se incluyeron en el estudio si cumplían los siguientes criterios:

--Criterios de inclusión:

- Ingreso en la UC con diagnóstico de IAM, o aparición de un IAM en paciente ingresado en la UC.

- Evolución menor de 24 horas del IAM.

--Criterios de exclusión:

- Evolución del IAM superior a 24 horas.

Atendiendo a estos criterios fueron excluidos 23 de los 346 pacientes disponibles, por lo que el número final de incluidos fué de 323; en cualquier caso, más de los necesarios para que el estudio tuviera validez externa. Para obtenerlos se utilizaron las historias clínicas existentes en el Archivo General del hospital; 64 de ellas estaban incompletas o no fué posible localizarlas, por lo que el número final de pacientes fué de 259, número todavía superior que el calculado como tamaño muestral. En la Figura N°4 se recoge las etapas seguidas en la selección de los pacientes incluidos.

### 2.2.3. Recogida de datos

Los datos se registrarón en un cuaderno “ad hoc” previamente diseñado (Anexo). Fueron agrupados en los siguientes apartados:

- Filiación
- Antecedentes patológicos
- Diagnóstico de localización del IAM
- Pruebas diagnósticas
- Complicaciones durante el ingreso
- Medidas intervencionistas
- Características de la inmovilización
- Medicación durante el ingreso y al alta
  - Fibrinólisis
  - Profilaxis tromboembólica venosa
- Contraindicaciones

Los datos recogidos en el cuaderno fueron vertidos en una base de

datos informatizada ( Dbase III plus) para facilitar su posterior manejo y tratamiento estadístico.

#### 2.2.4. Distribución de los datos

Se hizo con los apartados citados anteriormente.

- El primero recoge datos de filiación: nombre del paciente, nº de historia, edad, sexo, días de estancia, destino tras el alta y peso del paciente.
- El segundo incluye los antecedentes patológicos cardiológicos (cardiopatía isquémica, valvulopatía, fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada, técnicas intervencionistas cardiológicas previas), y los factores de riesgo para ETV (insuficiencia cardíaca, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), hemopatías, parálisis de miembros inferiores, insuficiencia vascular periférica, accidente tromboembólico previo, síndrome nefrótico, neoplasias, tratamiento con estrógenos, embarazo o puerperio y otros).
- El tercero refiere el diagnóstico de localización del IAM, se hicieron 4 grupos: anterior, inferior, no Q e indeterminado, y dentro de ellos se recogen en subgrupos todas las variaciones posibles (anterior extenso, anteroseptal, inferolateral, etc).
- En el cuarto aparecen las pruebas diagnósticas realizadas, tanto las intervencionistas (coronariografía, ventriculografía, gammagrafía), por la agresión que supone, como las incruentas (EKG y ecocardiografía) que -dependiendo de algunos hallazgos (fibrilación auricular, baja fracción de eyección, aneurisma ventricular, trombo intracavitario)- modificará la conducta terapéutica y profiláctica a seguir.



- En el quinto están las complicaciones surgidas durante el ingreso, tanto las que tienen influencia pronóstica sobre el riesgo tromboembólico venoso (insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y accidente tromboembólico), como el resto que se puedan presentar (afectación valvular, trastornos del ritmo, angor postinfarto y otras).
- Las medidas intervencionistas que se realizan durante el ingreso se agrupan en el sexto apartado; su importancia radica en que suponen la utilización de tratamiento antitrombótico durante y tras su realización con lo que pueden influir en las medidas profilácticas.
- El séptimo recoge las características de la inmovilización: días de inmovilización absoluta, relativa (sillón y WC) y completa; y tipo de movilidad que presenta al alta de la UC.
- El apartado de la medicación (8º) se divide en 2 subapartados: en el primero se recogen los datos referentes a fibrinólisis: realización (sí/no), tipo, pauta, dosis, tiempo transcurrido; en el segundo la medicación profiláctica utilizada (fármaco, dosis, nº de días), tanto durante el ingreso como al alta de la UC.
- En el noveno y último apartado aparecen las contraindicaciones para el uso de fármacos antitrombóticos: diátesis hemorrágica, lesiones potencialmente sangrantes (úlceras gastroduodenales, retinopatía hemorrágica, aneurisma aórtico o intracerebral, AVC hemorrágico reciente), hipersensibilidad a la heparina, hipertensión arterial (HTA) severa, procesos hemorrágicos activos, hepatopatías severas, esteatorrea, insuficiencia renal crónica terminal, endocarditis bacteriana y pericarditis con derrame.

## **2.3. Variables del estudio y manejo de las mismas**

### 2.3.1. Variables principales

- a) Riesgo de tromboembolismo, cuyo grado se cuantificará y estratificará según los factores de riesgo establecidos en conferencias de consenso nacionales e internacionales.
- b) Justificación de la realización de profilaxis, haciendo una valoración dicotómica (sí/no).
- c) Tipo de profilaxis realizada: Identificación (heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales) y valoración de la misma.

### 2.3.2. Variables secundarias

Se distribuyen en tres grandes grupos: factores de riesgo (antecedentes y complicaciones), medicación y contraindicaciones. A partir de éstas se realizará la valoración y distribución de las variables principales.

#### 2.3.2.1. Factores de riesgo

Este primer grupo permite cuantificar y estratificar el riesgo asociado a cada paciente.

#### **Antecedentes:**

- **Edad:** igual o mayor de 70 años.
- **Obesidad:** se considera cuando el peso en kg es un 20% superior al peso ideal, sin embargo el peso en kg no aparece nunca en las historias clínicas, por lo que se tiene en cuenta cuando se encuentra registrado como tal (paciente obeso) en la historia.
- **Insuficiencia cardiaca:** cuando está registrada como tal diagnóstico,

pues el clínico considera que están presentes signos y/o síntomas de fallo cardíaco. Si es posible se recoge la fracción de eyección cardíaca.

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** cuando figura como antecedente en la historia clínica.
- **Hemopatias:** incluye déficit de proteína C, de proteína S, resistencia a la proteína C activada, anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, déficit de antitrombina III, disfibrogenemia, déficit del cofactor de la heparina, o del activador del plasminógeno. Se registra cuando ya está diagnosticado, no se hace screening durante el ingreso.
- **Parálisis de miembros inferiores:** cuando existe parálisis de miembros inferiores independientemente de la causa, aunque también se registra ésta.
- **Insuficiencia vascular periférica:** se registra tanto la arterial como la venosa, pero la única que se considera factor de riesgo es la insuficiencia venosa profunda.
- **Accidente tromboembólico previo:** al igual que anteriormente, se recoge tanto los de origen arterial como venoso, pero los únicos que se utilizan para la valoración de riesgo son los venosos (ETV, TEP).
- **Síndrome nefrótico:** cuando viene indicado en los antecedentes, y se encuentra activo.
- **Neoplasias:** se tienen en cuenta cuando existen evidencias de actividad actual.
- **Tratamiento con estrógenos:** se consideran cuando son dosis altas (mayor de 50 microgramos).

- **Embarazo o puerperio:** si ha transcurrido menos de 1 mes del parto.
- **Inmovilización:** se diferencia inmovilización absoluta (reposo absoluto en cama) de inmovilización relativa (el paciente se levanta para ir al WC y para sentarse en un sillón durante periodos del día). Atendiendo a la duración de la inmovilización se considera: moderado riesgo (inmovilización >3 días) o alto (inmovilización >7 días).

A partir de estos datos se puede realizar una valoración del riesgo del paciente, y adjudicarle el grado correspondiente del mismo.

### **Complicaciones:**

La aparición de éstas modifican la situación del paciente y obligan a recalificar su grado de riesgo. Las que interesan son: **insuficiencia cardiaca**, **shock cardiogénico** ( anotadas como tal por el clínico en la hoja de evolución de la historia, habitualmente se basa en criterios clínicos, radiológicos y hemodinámicos), y **accidente tromboembólico**, tanto arterial como venoso, en ambos los pacientes que lo sufren presentan un incremento del riesgo, pues por una parte les obliga a inmovilización absoluta si ya estaban movilizándose o la prolongan; y por otra existe un estado de hipercoagulabilidad tras estos fenómenos trombóticos.

### 2.3.2.2. Medicación

Los pacientes se estratifican en 2 grupos según la variable dicotómica “realización de profilaxis”, y se relacionará la actitud tomada (sí/no) con el riesgo tromboembólico del paciente (antecedentes, edad, obesidad, inmovilización, complicaciones) y con otros factores que puedan influir (diagnóstico de localización del IAM, pruebas diagnósticas o medidas intervencionistas realizadas). En el grupo que se realiza profilaxis se analizarán las distintas opciones utilizadas. En los pacientes que reciben HNF, se tendrá en cuenta -por separado- las características de la administración en las primeras 48 horas y las de horas posteriores, pues dicha heparina está indicada para el propio tratamiento del IAM, tanto si se ha realizado fibrinólisis como si no, durante 48 horas (indicación postfibrinólisis), o de forma más prolongada (si aparece riesgo de complicaciones tromboembólicas sistémicas). Los pacientes que reciben HBPM, con objeto de facilitar la valoración respecto a las pautas de consenso, se agruparán en aquellos que reciben dosis bajas ( $\leq 3075$  UI antiXa /día, las recomendadas para pacientes de moderado riesgo de tromboembolismo venoso) y los que reciben dosis altas ( $>3075$  UI antiXa/ día, pacientes de alto riesgo), que son las adecuadas.

### 2.3.2.3. Contraindicaciones

Primero se realiza un estudio descriptivo, para ver qué pacientes presentan contraindicaciones y cuáles son, siempre con la base del diagnóstico clínico registrado en la historia, excepto para la

diátesis hemorrágica que también se recogen datos objetivos de laboratorio (TP, TPT y plaquetas). Y posteriormente una valoración cualitativa relacionando uso de profilaxis (sí/no) con presencia o ausencia de contraindicaciones

#### **2.4. Búsqueda bibliográfica**

Se realizó una búsqueda informatizada (MEDLINE<sup>(R)</sup>) desde el año 1990 hasta 1998, completándola con una búsqueda manual a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. Las palabras clave utilizadas fueron: “profilaxis”, “tromboembolismo venoso”, “trombosis venosa profunda”, “tromboembolismo pulmonar”, “pacientes no quirúrgicos”, e “infarto agudo de miocardio”.

#### **2.5. Análisis estadístico**

Los datos fueron tratados con los paquetes informáticos estadísticos EPI-INFO y SPSS.

Como pruebas estadísticas, se utilizó para las variables cualitativas el test de  $X^2$ , y cuando fué necesario se aplicó la corrección por discontinuidad de Yates; para las variables cuantitativas, dependiendo de su distribución (normal o no), se aplicó el análisis de la varianza (ANOVA) o el test de Kruskal-Wallis respectivamente.

### **3. FIGURAS DE MATERIAL Y MÉTODO**

# DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN SEXO

---

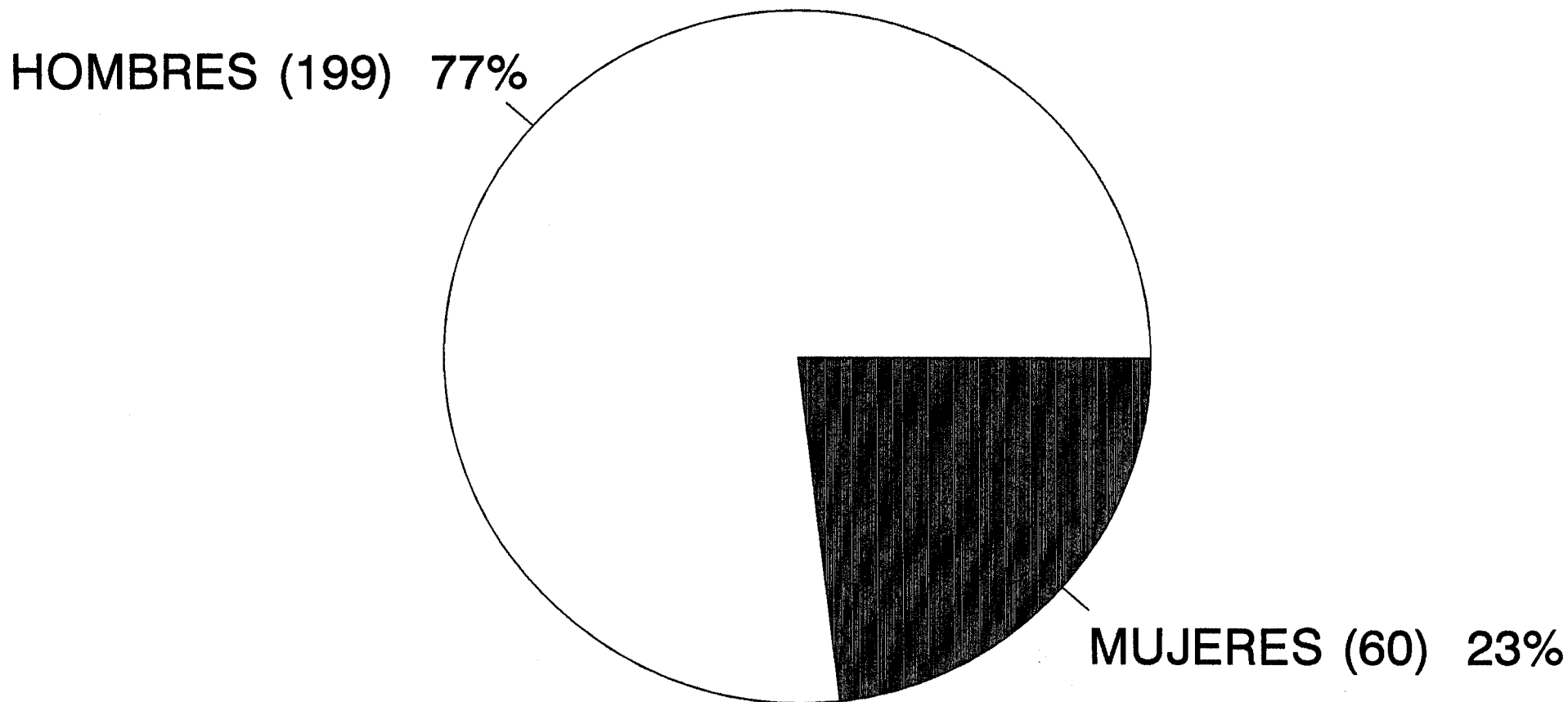


FIGURA N°1



# DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EDAD Y SEXO

---

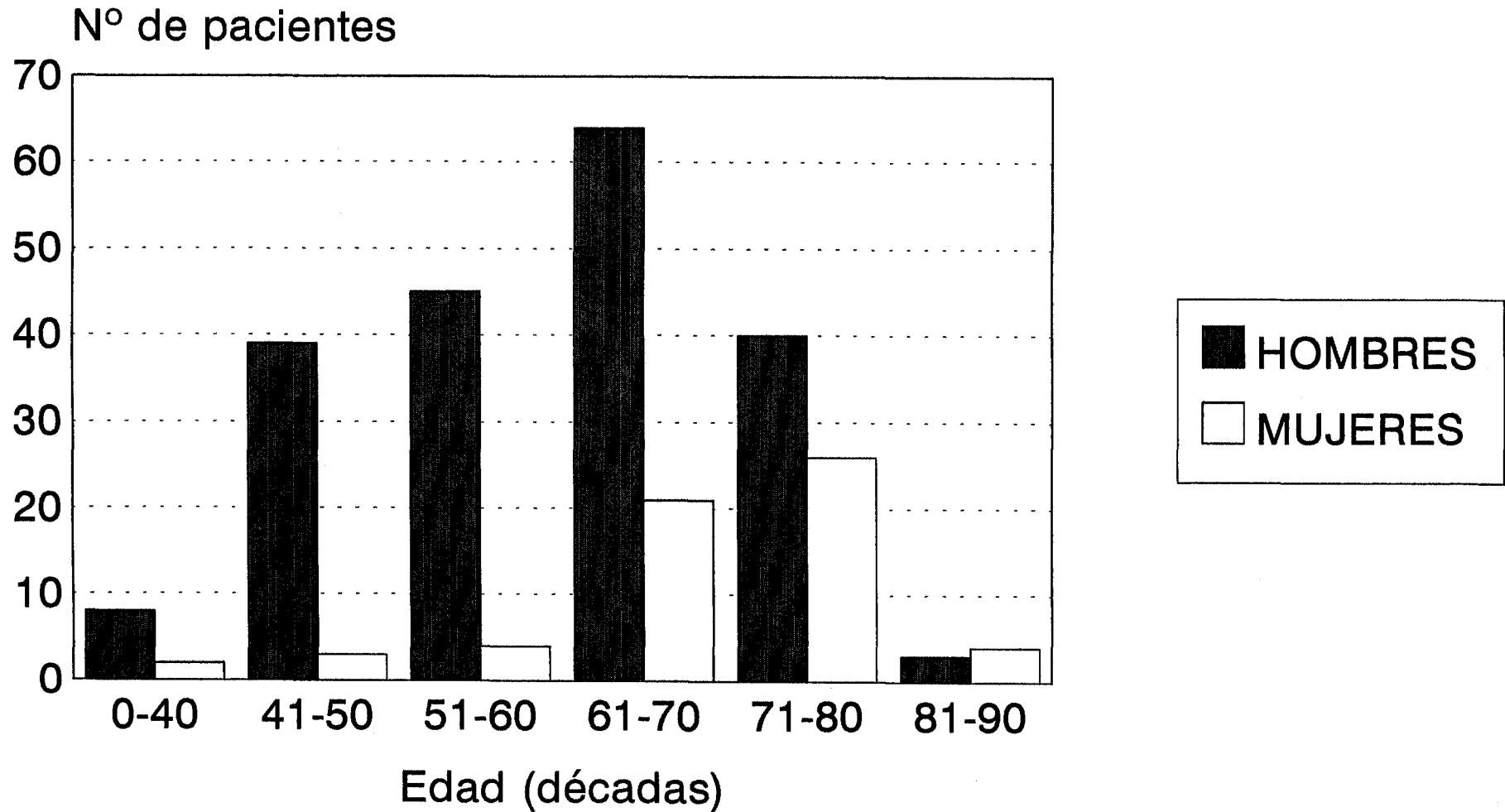


FIGURA Nº2

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN DESTINO TRAS EL ALTA DE LA UNIDAD CORONARIA

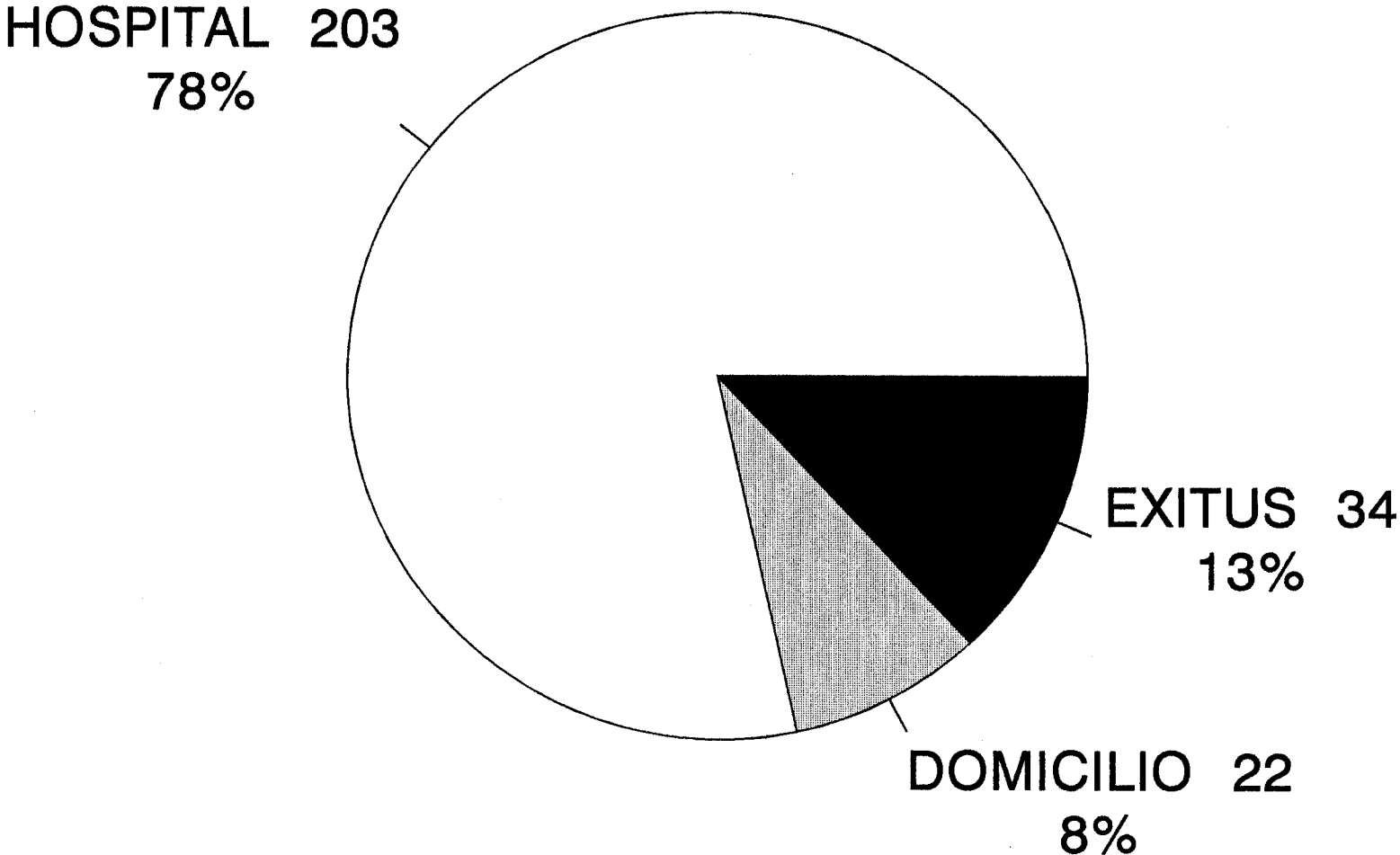
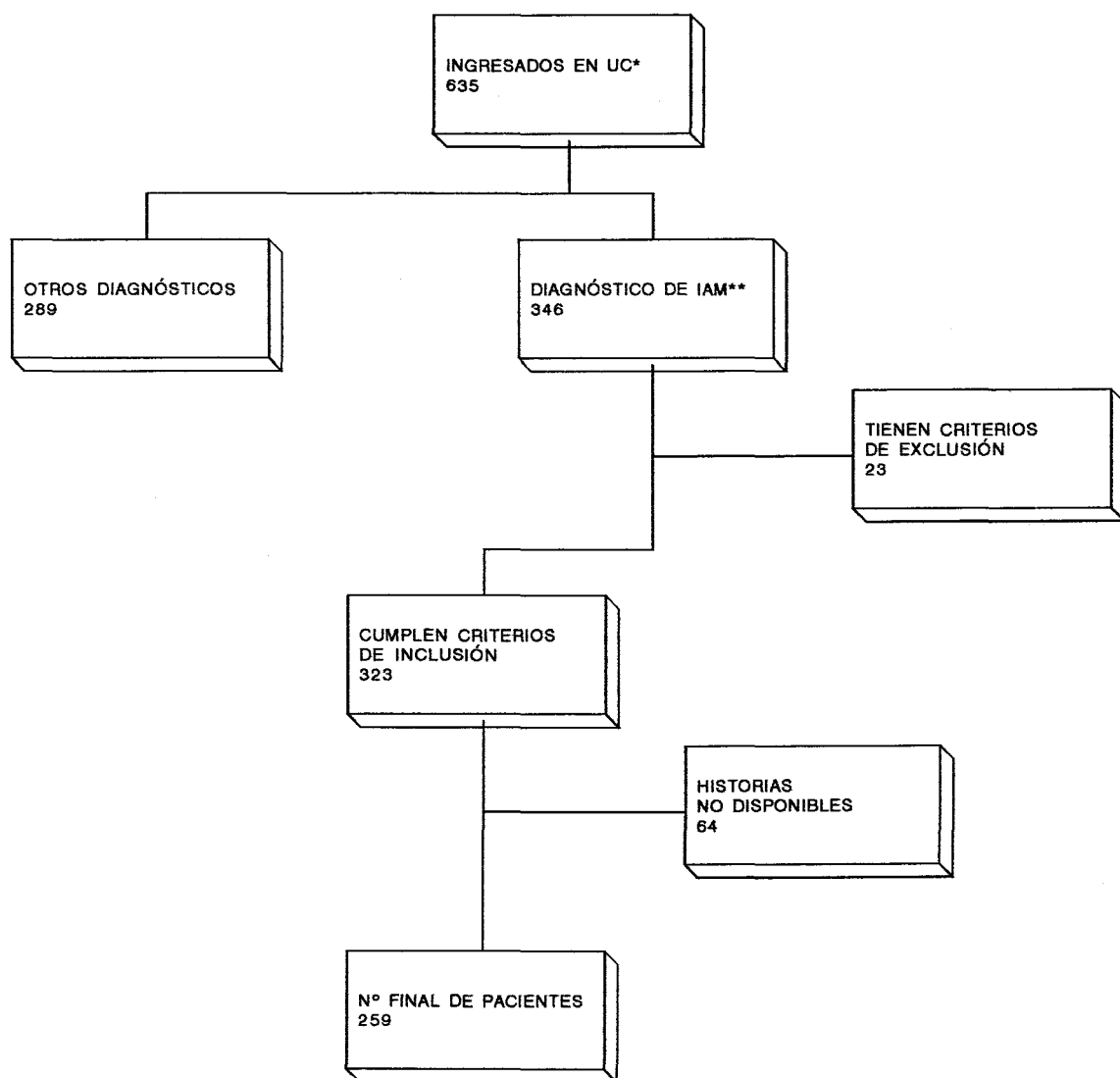


FIGURA N°3

# PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES



\* Unidad Coronaria

\*\* Infarto agudo de miocardio

FIGURA N°4

#### **4. ANEXO (HOJA DE RECOGIDA DE DATOS)**

**I) FILIACIÓN**

1.1 N° Historia Clínica \_\_\_\_\_

1.2 Apellidos y nombre \_\_\_\_\_

1.3 Edad  (Años)

1.4 Sexo  V=Varón; M=Mujer

1.5 Obesidad

1.6 Días de estancia: UC  Hospital

1.7 Destino tras alta en la UC: \_\_\_\_\_

**II) ANTECEDENTES PATOLÓGICOS**

1. Sí    2. No

2.1 Cardiopatía isquémica    Angor  Estable  Inestable

   Infarto  Localización \_\_\_\_\_

Tiempo transcurrido \_\_\_\_\_ (meses)

2.2 Valvulopatía: Válvula \_\_\_\_\_ Insuficiencia  Estenosis

   Prótesis  Biológica  Mecánica

2.3 Fibrilación auricular     Reumática  No reumática

2.4 Miocardiopatía dilatada

2.5 Insuficiencia cardiaca  Fracción de eyección \_\_\_\_\_

2.6 EPOC

2.7 Hemopatías  \_\_\_\_\_

2.8 Parálisis de miembros inferiores

2.9 Insuficiencia vascular periférica  \_\_\_\_\_

2.8 Accidente tromboembólico previo  \_\_\_\_\_

2.11 Técnica intervencionista previa  Angioplastia  N°

Stent  N°

By-pass  N°

Otros  \_\_\_\_\_

2.12 Síndrome nefrótico

2.13 Neoplasias  \_\_\_\_\_

2.14 Tratamiento con estrógenos  \_\_\_\_\_

2.15 Embarazo o puerperio  \_\_\_\_\_

2.16 Otros \_\_\_\_\_

III) DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN DEL IAM

3.1 Localización: Anterior  \_\_\_\_\_ Indeterminado

Inferior  \_\_\_\_\_ No-Q

IV) PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

4.1 EKG -Onda Q  1.Sí 2.No

-Fibrilación auricular de nueva aparición  -Persistente

4.2 Ecocardiografía: -Fracción de eyección

-Dilatación de cavidades  \_\_\_\_\_

-Aneurisma ventricular  \_\_\_\_\_

-Hipo-acinesia  \_\_\_\_\_

-Trombo intracavitario  \_\_\_\_\_

4.3 Coronariografía  \_\_\_\_\_

4.4 Ventriculografía  \_\_\_\_\_

4.5 Gammagrafía  \_\_\_\_\_

V) COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO

5.1 Afectación valvular  \_\_\_\_\_

5.2 Trastornos del ritmo  \_\_\_\_\_

5.3 Accidente tromboembólico  \_\_\_\_\_

5.4 Insuficiencia cardiaca  \_\_\_\_\_

5.5 Shock cardiogénico  \_\_\_\_\_

5.6 Angor postinfarto  \_\_\_\_\_

5.7 Otros  \_\_\_\_\_

VI) MEDIDAS INTERVENCIONISTAS

6.1 Angioplastia                       6.2 Stent

6.3 By-pass                       6.4 Otros  \_\_\_\_\_

Comentarios \_\_\_\_\_

VII) CARÁCTERÍSTICAS DE LA INMOVILIZACIÓN

7.1 Absoluta  Días

7.2 Relativa  Días

7.3 Movilización completa  Días

7.4 Al alta de la UC: Tipo de inmovilización \_\_\_\_\_

VIII) MEDICACIÓN DURANTE EL INGRESO Y AL ALTA

8.1 FIBRINÓLISIS     1.SÍ    2.NO

8.1.1 Tiempo transcurrido  Horas

8.1.2 Tipo     1.Estreptoquinasa    2.rtPa    3.Otros

8.1.3 Pauta de administración \_\_\_\_\_

120

8.1.4 Dosis \_\_\_\_\_

8.2 PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA VENOSA  1.Sí - 2.No

8.2.1 Durante el ingreso:

Fármaco	Dosis (mg/día)	Tiempo (días)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

8.2.2 Al Alta:

Fármaco	Dosis (mg/día)	Tiempo (días)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

IX) CONTRAINDICACIONES:

9.1 Diátesis hemorrágica: TP, TPT, plaquetas  \_\_\_\_\_

9.2 Úlcera gastroduodenal

9.3 AVC hemorrágico reciente

9.4 Retinopatía hemorrágica

9.5 Aneurisma aórtico

9.6 Aneurisma intracerebral

9.7 Hipersensibilidad a la heparina

9.8 HTA severa

9.9 Procesos hemorrágicos activos  \_\_\_\_\_

9.10 Hepatopatía crónica severa

9.11 Esteatorrea

9.12 Insuficiencia renal crónica terminal

9.13 Pericarditis con derrame

9.14 Endocarditis bacteriana



## **IV. RESULTADOS**

## 1. FACTORES DE RIESGO

Todos los pacientes del estudio, por su diagnóstico de IAM y por encontrarse hospitalizados en la fase aguda de enfermedad son clasificados dentro del grupo de alto riesgo de tromboembolismo venoso. Pero también presentan otros factores de riesgo añadidos, como edad  $\geq 70$  años, obesidad, inmovilización prolongada, insuficiencia cardiaca, etc, que aparecen, junto a su frecuencia, en la Tabla N°I.

Los datos referentes a obesidad y movilidad son escasos por estar ausentes en las historias clínicas respectivas. En concreto el peso no existe registrado en el 78% de los pacientes y en el 22% restante queda reflejado que el paciente es obeso.

La información sobre la movilidad también es escasa. Así, aunque lo habitual es mantener al 100% de los pacientes en inmovilización absoluta durante los 2-3 primeros días tras el IAM, el dato sólo se encuentra registrado en el 83.3% y la media de días de inmovilización absoluta es de 6 días (1-31). Como la inmovilización absoluta se considera de riesgo cuando se prolonga más de 3 días y de alto riesgo a partir del séptimo, cuando se desglosan los resultados anteriores según este criterio se obtiene que el 79.2% permanecen más de 3 días y sólo el 20.4% lo hace más de 7 días (Figura N°1).

Tras la inmovilización absoluta los pacientes pasan a movilidad relativa y, por último, a completa; los datos referentes sobre ambas consta tan sólo en 10-20% de los pacientes, por lo que no pueden ser valoradas.

Otra variable estudiada ha sido el tipo de movilidad al alta; 203 de los 225 pacientes que reciben el alta (hubo 34 exitus del total de incluidos) son trasladados a otra unidad hospitalaria para completar su evolución; sólo en el 38% de los pacientes aparecen datos sobre la movilidad en la hoja de alta, de ellos, el 67.5% presentan movilidad relativa, el 13% inmovilización absoluta, y sólo el 19.5% movilidad completa; en el resto (62%) no constan datos sobre el tipo de movilidad. Los 22 pacientes restantes se van a su domicilio directamente; de ellos en el 81.8% no constan datos sobre su movilidad; en el 18.2% que sí aparece, el 25% presenta movilidad relativa, y al 75% se les permite movilidad completa (Figura N°2).

La insuficiencia cardiaca constituye otro factor de riesgo importante y frecuente tanto si el paciente la presenta cuando ingresa como si surge como complicación durante su evolución. En nuestro estudio lo presentan como antecedente el 7.7% de los pacientes, de ellos en el 45% no consta la fracción de eyección, pero sí en el resto, la fracción de eyección media es del 37%. Como complicación la presentan el 25.5% de los pacientes; de ellos el 21.2% presentan I. cardiaca leve a moderada, el 13.6% edema agudo de pulmón, y el 65.2% shock cardiogénico.

La existencia de accidente tromboembólico venoso previo es otro de los factores de riesgo destacados. En nuestro estudio no hay ningún paciente con antecedentes de ETV, pero sí de accidentes tromboembólicos arteriales (10%), de ellos el 65.4% lo tenían de AVC, el 23% de accidente isquémico transitorio (AIT), el 3.8% de

trombosis arterial en miembros inferiores y el 7.7% en superiores.

En cuanto a la aparición de accidentes tromboembólicos (arteriales o venosos) como complicación, lo presentan el 8.9% de los pacientes; de ellos el 60.9% sufren reinfarto, el 17.4% AVC, el 13% AIT y el 8.7% TEP (en ninguno se registró previamente la evidencia clínica de TVP).

La existencia de enfermedad neoplásica como factor de riesgo aparece en 2 pacientes (0.8%) de nuestro estudio, en ambos casos se trató de neoplasias de origen hematológico (linfoma y leucemia linfóide).

Todos los sujetos incluidos en el estudio presentan al menos 1 factor de riesgo (IAM) que, además, los incluye directamente en el grupo de alto riesgo. Sin embargo, el 89.6% de los pacientes presentan además otros factores de riesgo añadidos, la distribución de los pacientes según el nº de factores de riesgo que presentan se observa en la Figura N°3. Se puede comprobar una distribución unimodal con desplazamiento a la izquierda, puesto que el 75% de los pacientes presentan <3 factores de riesgo; la  $\bar{x}$  de factores de riesgo es de 2.8. La relación entre edad y nº de factores de riesgo es directamente proporcional, siendo máxima en el grupo de edad entre 71 y 80 años ( $\bar{x}$  de los factores de riesgo, 3.7). La relación sexo-factores de riesgo aparece en la Figura N°4. En los hombres la  $\bar{x}$  de factores de riesgo es de 2.7 y en las mujeres de 3; existiendo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.02$ ) entre ambos sexos.

## **2.MEDICACIÓN**

### **2.1.Profilaxis tromboembólica venosa**

#### **2.1.1. Durante el ingreso**

La realización de profilaxis tromboembólica en la población de estudio ha sido del 86.9%.(Figura N°5)

La medicación más utilizada para dicha profilaxis fué la HNF ( 89.9% de los pacientes), seguida de las HBPM (61.2%), y de los anticoagulantes orales (4%). Sin embargo, más de la mitad de los pacientes (55.6%) reciben más de una alternativa profiláctica durante su ingreso (Tabla N°II); no obstante, como se verá posteriormente, salvo en ocasiones excepcionales, el uso de las distintas alternativas no es simultáneo.

##### **2.1.1.1. Heparina no fraccionada**

La media de días que los pacientes reciben heparina es de 5.1 (1-27); y las dosis medias utilizadas ( en perfusión IV continua) son: en las primeras 48 horas, 890 U/hora (300-1500), y en las horas posteriores, 730U/hora (250-1500); no existen diferencias significativas entre los que reciben fibrinólisis y los que no.

En los pacientes que reciben fibrinólisis, el 90.2% reciben un bolo de 5000U de heparina justo después de la finalización de la fibrinólisis; continúan posteriormente con heparina en infusión IV continua, pero sólo el 9.8% sigue la pauta de administración establecida por la bibliografía<sup>136,138,142,143</sup>. El resto no la siguen en cuanto a la duración o dosis, aunque lo más frecuente (81.5%) es la existencia de las dos.

### 2.1.1.2. Heparinas de bajo peso molecular

Se distinguieron dos tipos de dosis: dosis bajas ( $\leq 3075$  UI antiXa/día), o dosis altas ( $>3075$  UI antiXa/día). En el 49.6% de los pacientes se usaron dosis bajas, en el 30.9% dosis altas, y en el resto (19.4%) ambas; en éstos, la profilaxis se inicia con dosis altas y posteriormente se cambia a dosis bajas, excepto en 1 paciente que ocurre lo contrario.

La duración media de la profilaxis fué de 3.7 días (1-26).

Como se ha dicho anteriormente existen pacientes que reciben más de una alternativa terapéutica durante su ingreso, pero no se realiza simultáneamente; en el caso de uso de HNF más HBPM, la profilaxis con éstas se inicia el mismo día que se suprime la administración de HNF.

En relación a los distintos preparados, el 96.4% de los pacientes recibieron nadroparina, y el resto (3.6%) enoxaparina.

### 2.1.1.3. Anticoagulantes orales

En nuestro estudio, sólo 9 pacientes los reciben durante su ingreso, en todos se utilizó warfarina sódica; la dosis media utilizada fué de 5.1 mgr/día (3-7), con una duración media de 4.6 días (2-9).

De ellos, 7 pacientes (77.8%) los reciben asociados a otra medicación profiláctica (HBPM, heparina estándar, o ambas); en 3 ocasiones se solapa el uso de anticoagulantes orales y heparina durante una media de 3.6 días (3-4), y en el resto no se solapan.

### 2.1.2. Al alta

Un total de 225 pacientes fueron dados de alta. En los que fueron trasladados a otra unidad hospitalaria para continuar su evolución, se indicó profilaxis tromboembólica en el 37.1% de los casos; en los que se fueron directamente a su domicilio sólo se indicó en el 13.5%. (Figura N°6).

#### 2.1.2.1. Heparina no fraccionada

No se indica en ningún paciente.

#### 2.1.2.2. Heparinas de bajo peso molecular

Se aconsejó su uso en el 30.2% de los pacientes. En los que siguen en el hospital (203) se prescribieron en el 32.5%; de ellos, en el 68.2% se indican dosis bajas y en el 31.8% dosis altas. De los pacientes que se van a su domicilio directamente (22), sólo a 2 (9%) se les prescribe HBPM y a dosis bajas.

#### 2.1.2.3. Anticoagulantes orales

Los pacientes a los que se les indican son los mismos que los recibían durante su ingreso, más otro paciente al que se le realiza una medida intervencionista (colocación de “stent” coronario). Del total de ellos (10), sólo uno es dado de alta directamente a su domicilio, el resto es dado de alta a otra Unidad Hospitalaria. Constituyen el 4.4% de los que van a continuar internados en el hospital, con una dosis media de 5 mgr/día (2-10) de

warfarina sódica.

Todos reúnen criterios de presentar IAM con alto riesgo de embolismo sistémico, por lo que está indicado mantener la anticoagulación durante tres meses como mínimo<sup>137</sup>.

## **2.2. Fibrinólisis**

Se realizó fibrinólisis en el 51% de los pacientes del estudio; en todos los casos se usó como fibrinolítico el activador hístico del plasminógeno obtenido por ingeniería genética (rt-PA). El 10.6% lo recibieron siguiendo la pauta de administración clásica, también denominada lenta: 100 mgr en 3 horas (bolo IV de 10 mgr, 50 mgr en infusión continua durante 1 hora, 20 mgr durante la 2ª hora y otros 20 durante la 3ª hora); el resto (89.4%) siguiendo la llamada pauta rápida o acelerada: 100 mgr en 1 ½ h ( bolo IV de 15 mgr, 50 mgr en infusión durante ½ h y 35 mgr durante 1 hora).(Figura N°7)

El tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que se realiza la fibrinólisis fué de 4.3 horas (1-24), siendo el valor más frecuente (moda) de 2 horas.

La dosis total de fibrinolítico (100 mgr) sólo la recibieron el 87.9% de los pacientes, en el resto se usaron dosis menores (media de 68.1 mgr), en el 3% fué debido a la interrupción de la administración del fibrinolítico antes de completar la dosis total por la aparición de complicaciones (hemorragia activa, sintomatología neurológica), en el resto se prescribió desde el inicio dosis menores.

Tras el tratamiento fibrinolítico todos los pacientes , excepto



dos, continuaron con heparina no fraccionada en infusión continua intravenosa.

### **2.3. Otras medicaciones**

#### **2.3.1. Durante el ingreso**

Sólo se ha registrado el uso de antiagregantes (Figura N°8), que es mayoritario (sólo el 4,3% de los pacientes no reciben antiagregación). El antiagregante más utilizado es al A.A.S. (70.7% de los pacientes), siendo la dosis más utilizada la de 250mgr/día (76.5%).

El trifusal se usa en el 7.3%, siendo la dosis más frecuentemente utilizada 600 mgr/día.

El 17.8% de los pacientes se encuentran incluidos dentro de algún ensayo clínico con fármacos antiagregantes, por lo que no es posible identificarlos.

En todos los pacientes se inicia la antiagregación el primer día de ingreso y se mantiene hasta el alta.

#### **2.3.2. Al alta**

Al 89.6% de estos pacientes se les prescribe antiagregación; sigue siendo el A.A.S. el más utilizado (61.8%), y a la misma dosis que durante el ingreso (250mgr/día). El trifusal en el 8.9%, a dosis de 600mgr/día como la más frecuente. Y el 18.9% se encuentran incluidos en ensayos clínicos de fármacos antiagregantes.

### **3.CONTRAINDICACIONES**

La única contraindicación que se encontró a la realización de la profilaxis tromboembólica fué la existencia de hemorragia activa (8.5% de los pacientes), el origen de la misma se describe en la Tabla N°III.

El uso de profilaxis en estos pacientes fué del 73.9% frente al 88.1% de los que no presentaron lesiones sangrantes, aunque esta diferencia no es significativa.

El 56.5% de los pacientes que presentaron hemorragia activa durante su ingreso habian recibido fibrinolisis previamente, pero sólo en 3 de ellos, esta complicación obligó a suspender la fibrinolisis, en el resto apareció en dias posteriores a la realización de ésta.

### **4. CORRELACIÓN DE LAS VARIABLES**

Se relacionó la variable principal (realización o no de profilaxis tromboembólica venosa) con distintas variables secundarias, para ver la influencia de éstas sobre aquélla.

La relación entre el uso de profilaxis y el número total de factores de riesgo, no mostró diferencia significativa ( $p=0.89$ )(Tabla N°IV). La relación de la variable principal con cada uno de los factores de riesgo presentes (inmovilización mayor de 3 días, insuficiencia cardíaca (tanto al ingreso como complicación en la evolución del IAM) , edad mayor o igual a 70 años, obesidad, EPOC, accidente tromboembólico durante la evolución y neoplasias) no mostró diferencias estadísticamente significativas, aunque la

existencia de estos factores (excepto la edad, insuficiencia cardíaca como complicación y EPOC) hace que el porcentaje de profilaxis sea mayor. En las excepciones, paradójicamente, el porcentaje de profilaxis es menor, aunque sin diferencia significativa. (Tabla N°V)

También se relacionó la realización de profilaxis con factores que no se consideran de riesgo para el tromboembolismo venoso, como son: tipo de IAM (diagnóstico de localización), existencia de complicaciones (afectación valvular, trastornos del ritmo, angor postinfarto), o realización de medidas intervencionistas (angioplastia, by-pass, stent); en ningún caso se encontraron diferencias significativas.

Sólo una variable influye sobre el uso o no de profilaxis: la realización de fibrinólisis, que es mayor y con diferencia altamente significativa ( $p=0.00000001$ ) en los pacientes que la reciben. Cuando se relacionó la fibrinólisis con cada una de las alternativas para el tipo de profilaxis (uso de HNF o de HBPM) se demostró que es mayor en los pacientes que reciben fibrinólisis ( $p<0.01$ ); sin embargo, en los pacientes que reciben anticoagulantes orales, su uso es mayor, pero sin diferencia significativa, que en los que no reciben fibrinólisis.

## **5. TABLAS Y FIGURAS DE LOS RESULTADOS**

**TABLA N°I****FACTORES DE RIESGO DE ETV\* Y SU FRECUENCIA DE APARICIÓN EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO**

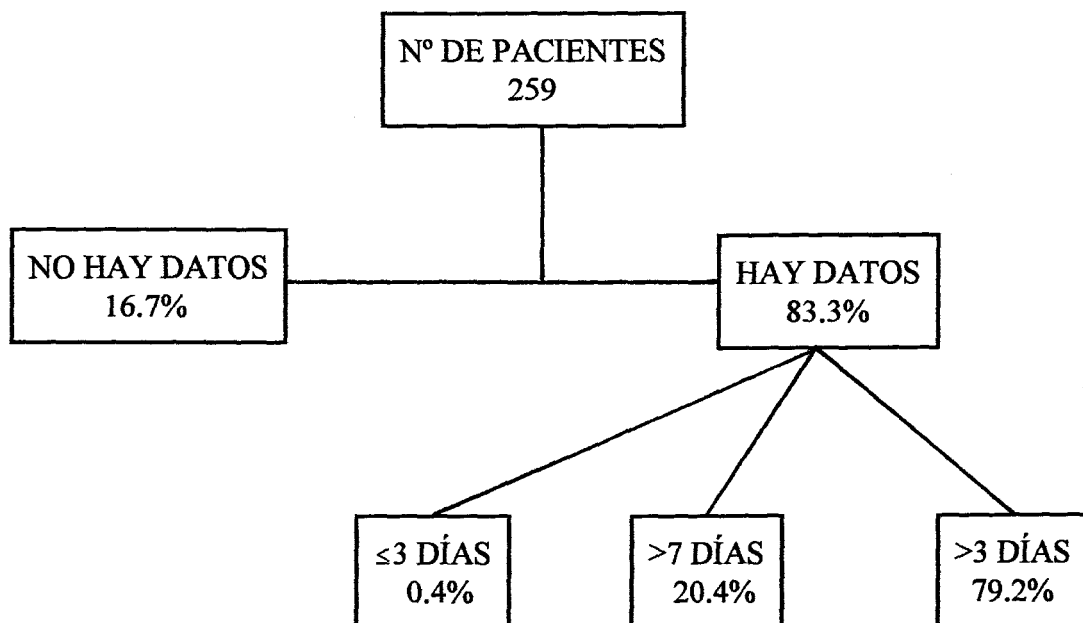
INMOVILIZACIÓN MAYOR DE 3 DÍAS	79.2%
INSUFICIENCIA CARDIACA	33.2%
EDAD MAYOR O IGUAL A 70 AÑOS	31.7%
OBESIDAD	22%
EPOC	13.9%
ACCIDENTE TROMBOEMBÓLICO COMO COMPLICACIÓN	8.9%
NEOPLASIA	0.8%

\* Enfermedad tromboembólica venosa

---

**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN MOVILIDAD  
DURANTE EL INGRESO EN LA UNIDAD CORONARIA**

---



---

**FIGURA N°1**

## DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN MOVILIDAD AL ALTA DE LA UNIDAD CORONARIA

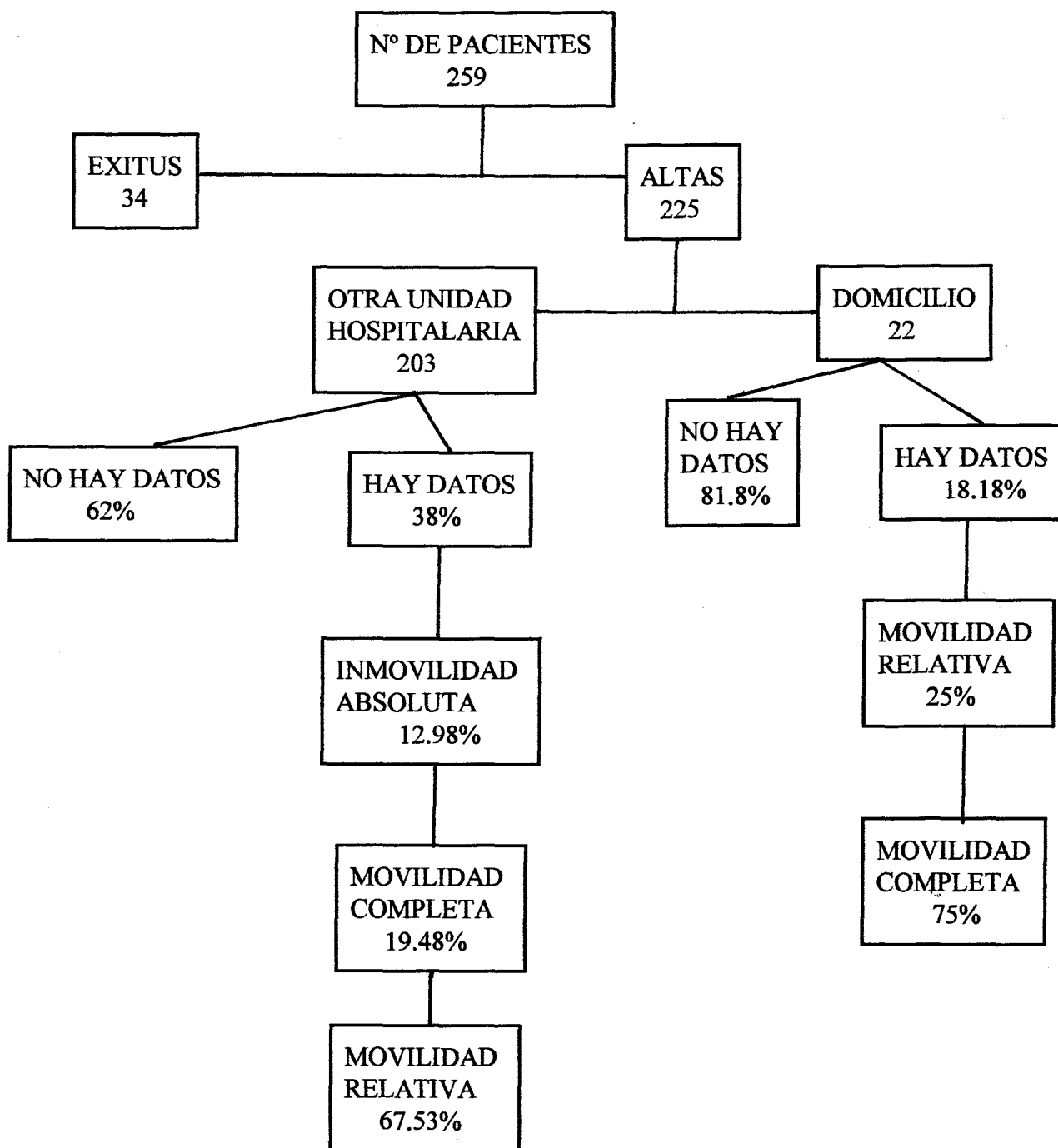
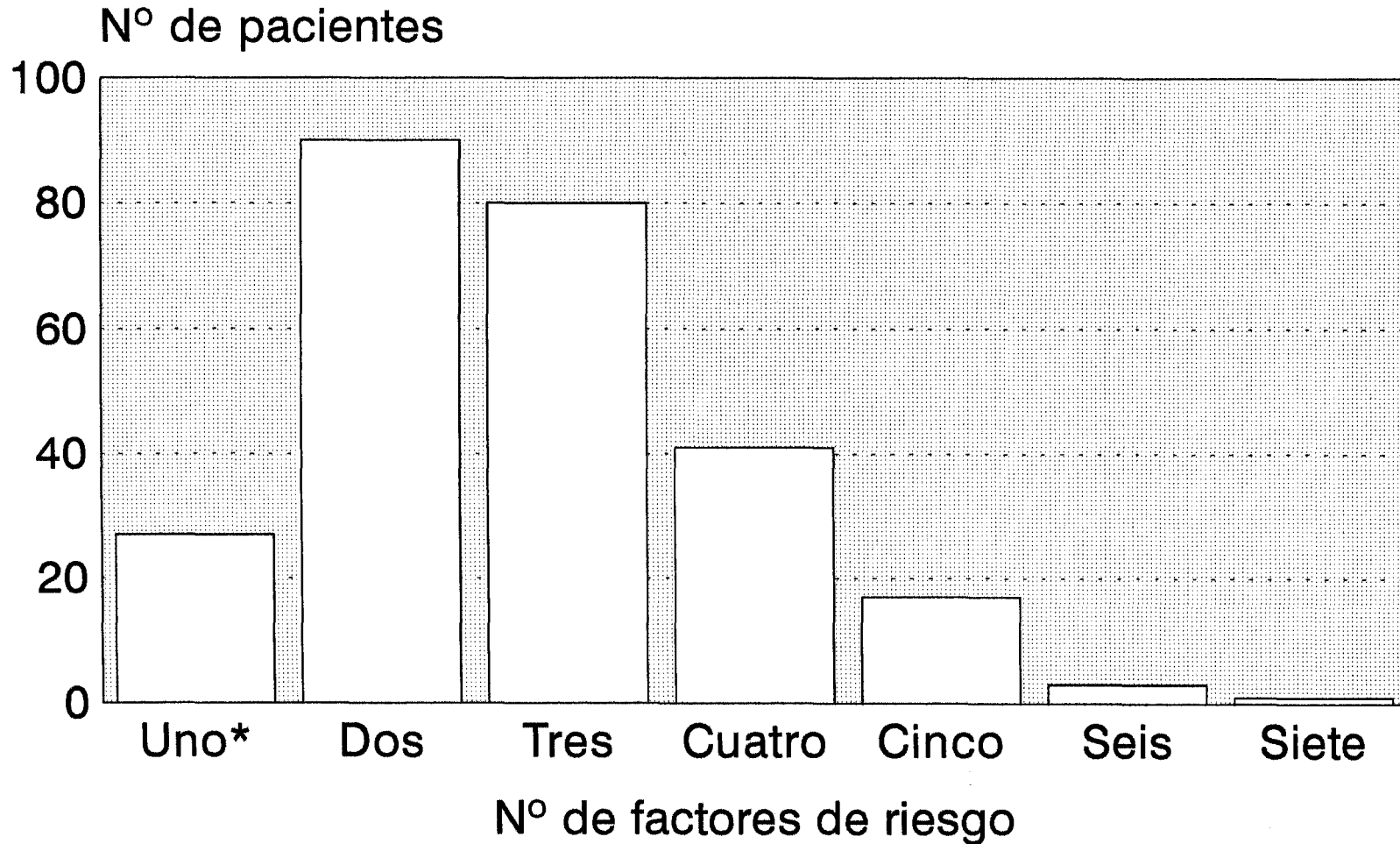


FIGURA N°2

# DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DEGÚN N° DE FACTORES DE RIESGO DE ETV

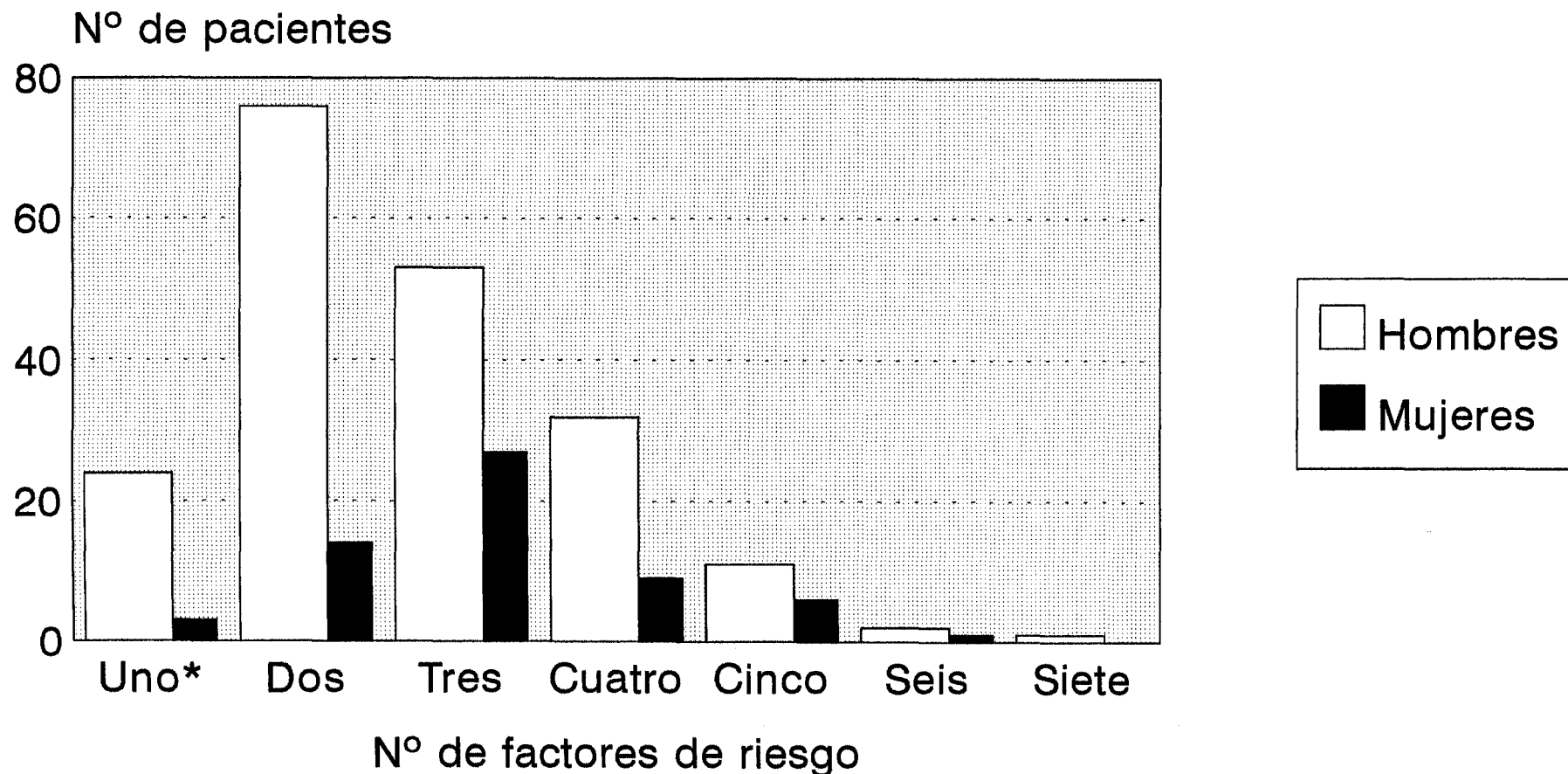


\*Sólo presentan el diagnóstico de Infarto agudo de miocardio como factor de riesgo de Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

FIGURA N°3



## DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL SEXO Y EL N° DE FACTORES DE RIESGO PARA ETV



\* Sólo presentan el diagnóstico de Infarto agudo de miocardio como factor de riesgo de Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

FIGURA N°4

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN PROFILAXIS TROMBOEMBÓLICA VENOSA DURANTE EL INGRESO EN LA UNIDAD CORONARIA

---

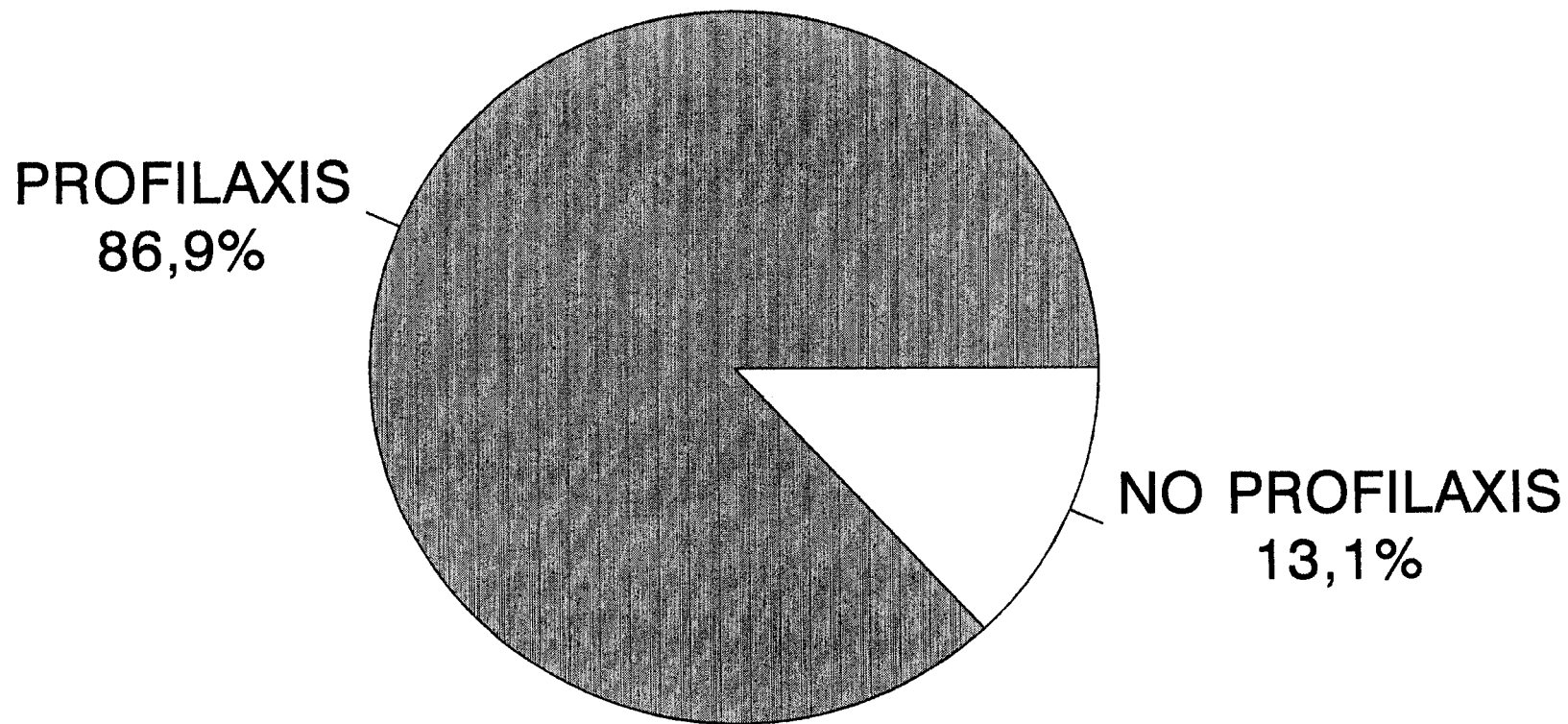


FIGURA N°5

---

**TABLA N°II**

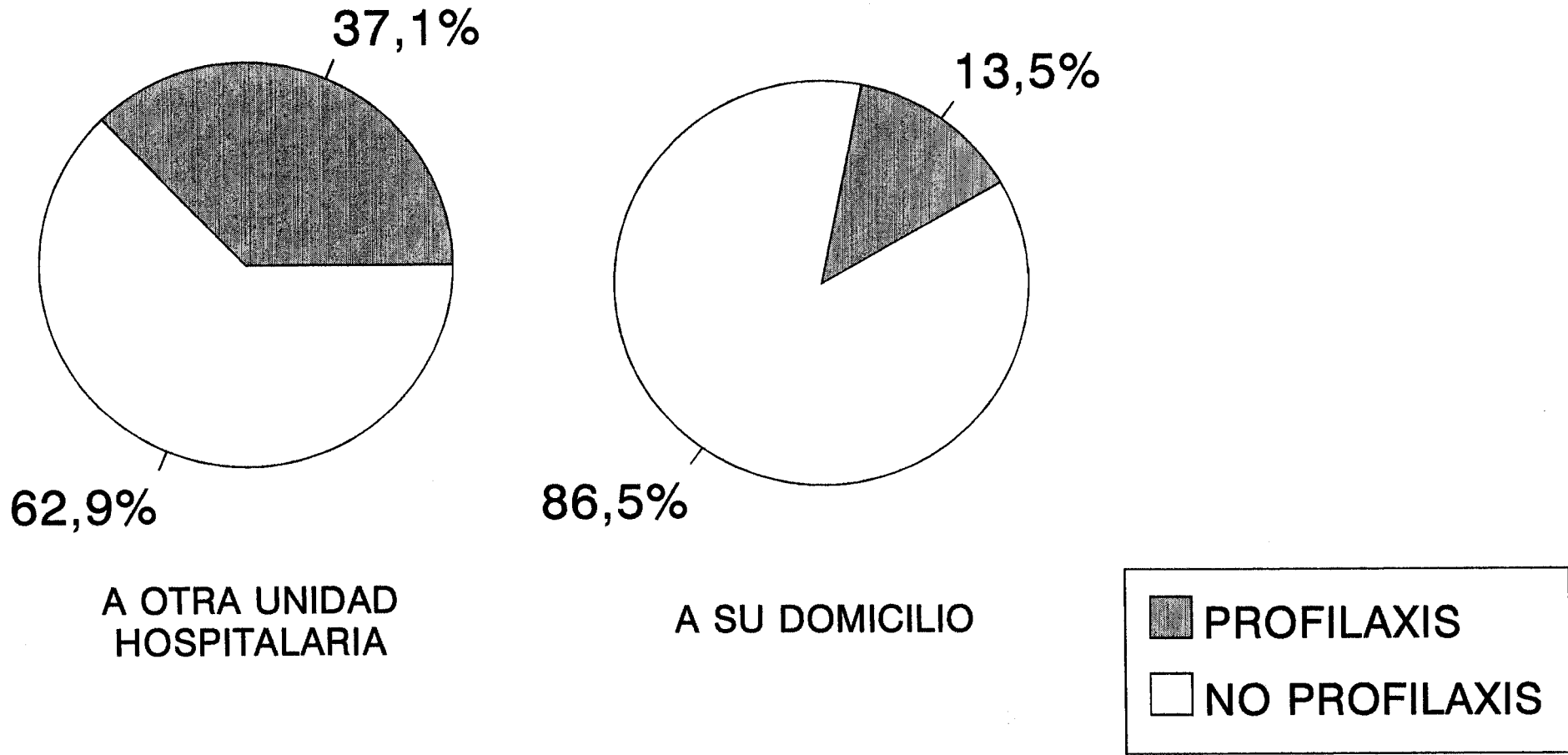

---

**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES (n= 225) SEGÚN LA PAUTA PROFILÁCTICA TROMBOEMBÓLICA UTILIZADA**


---

HNF (HEPARINA NO FRACCIONADA)	80 (35.6%)
HBPM (HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR)	18 (8%)
ANTICOAGULANTES ORALES	2 (0.9%)
HNF + HBPM	118 (52.4%)
HNF + ANTICOAGULANTES ORALES	4 (1.8%)
HBPM + ANTICOAGULANTES ORALES	1 (0.4%)
HNF+HBPM+ANTICOAGULANTES ORALES	2 (0.9%)

---



\* Unidad Coronaria  
FIGURA N°6

# DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN FIBRINOLISIS

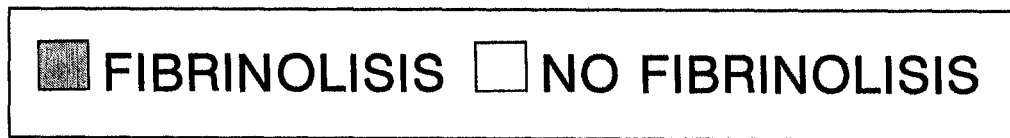
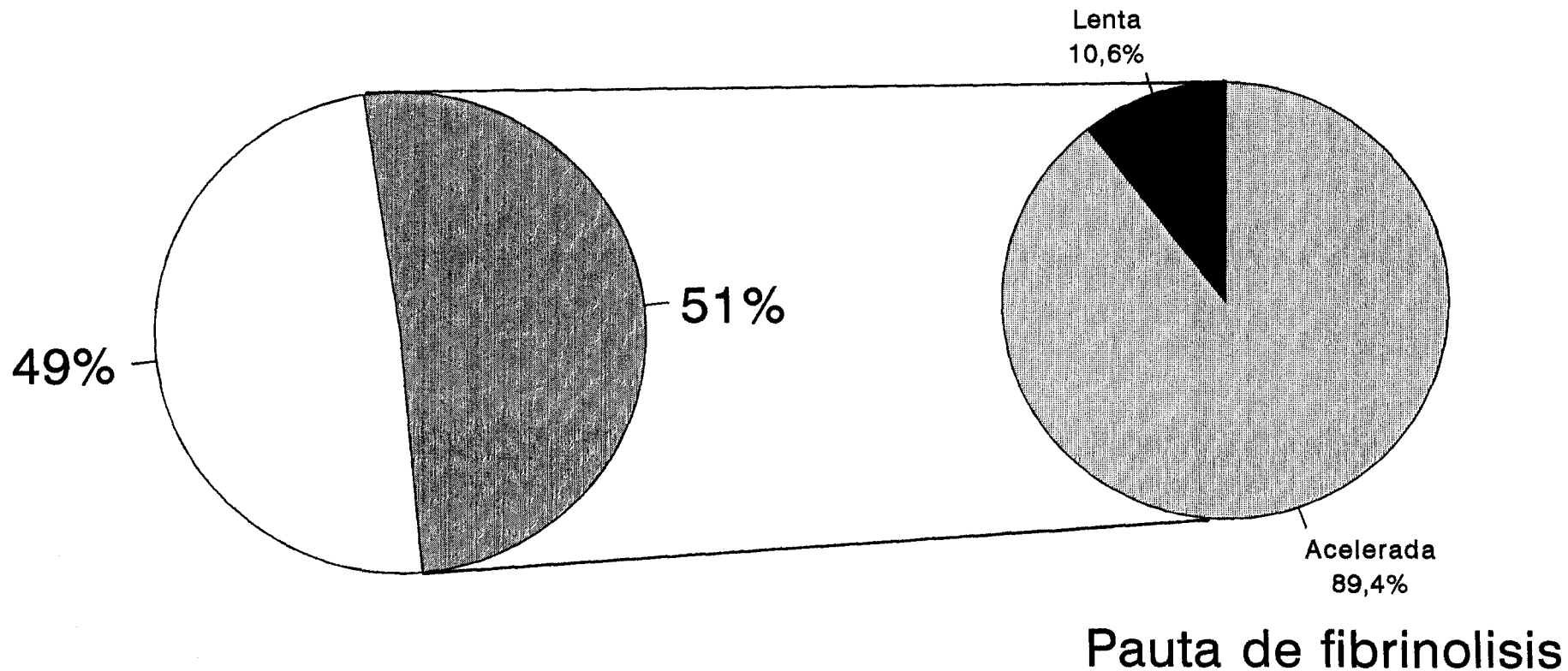


FIGURA N°7

# DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN ANTIAGREGANTES

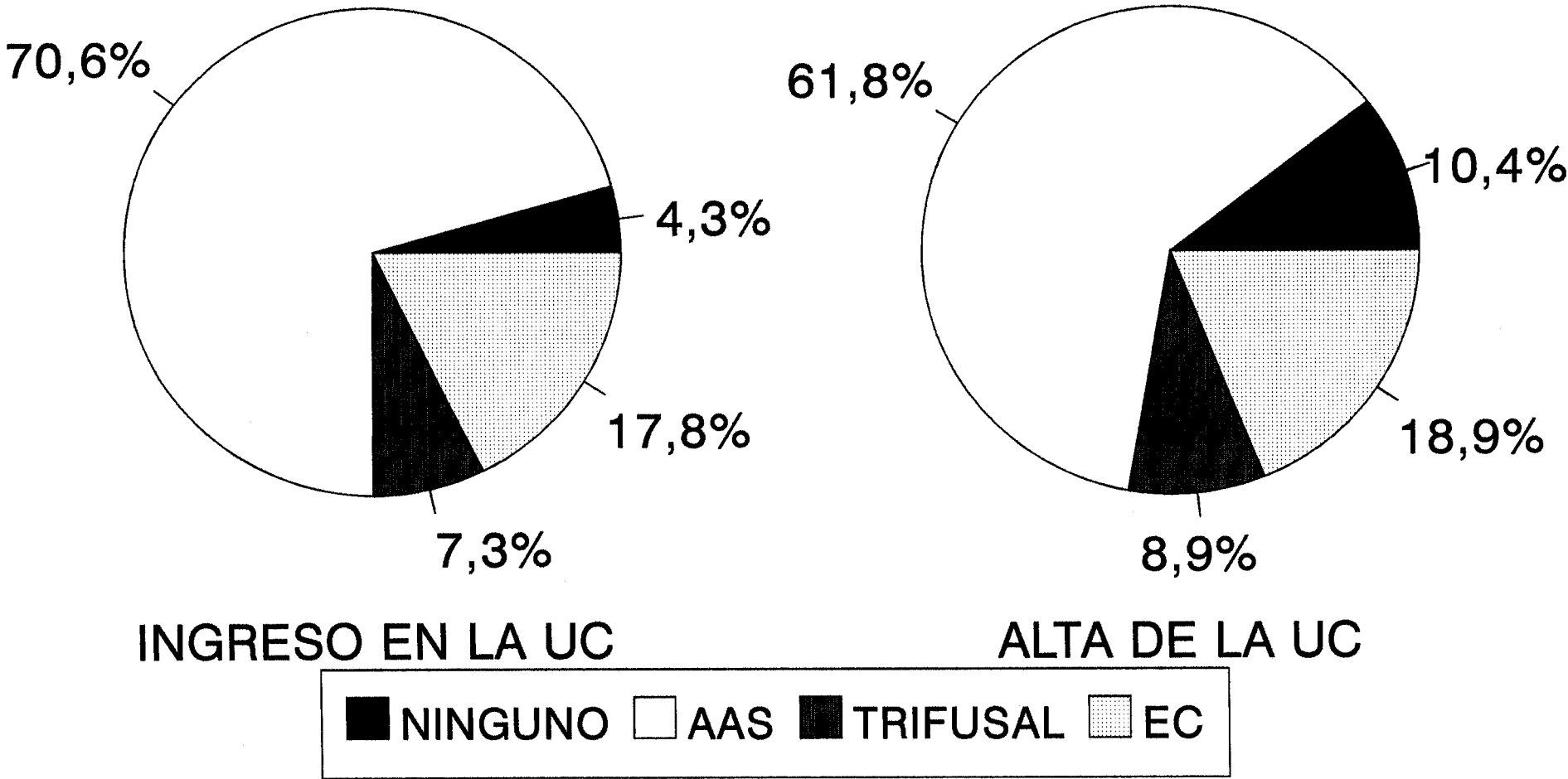


FIGURA N°8

**TABLA N°III****DISTRIBUCIÓN DE LAS CONTRAINDICACIONES POR HEMORRAGIA SEGÚN SU ORIGEN**

<b>ORIGEN</b>	<b>PACIENTES(n=22)</b>
CUTÁNEO	6 (27.3%)
DIGESTIVO	8 (36.4%)
NEUROLÓGICO	2 (9.1%)
NEFROLÓGICO	1 (4.5%)
ROTURA CARDIACA (TAPONAMIENTO)	4 (18.2%)
PLAQUETOPENIA POR HEPARINA	1 (4.5%)

**TABLA N°IV**
**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES (n=259) SEGÚN LA  
RELACIÓN PROFILAXIS DE ETV\* Y EL N° DE  
FACTORES DE RIESGO**

N° DE FACTORES DE RIESGO	PROFILAXIS		
	SÍ	NO	% DE PROFILAXIS
UNO	25	2	92.6%
DOS	77	13	85.5%
TRES	69	11	86.2%
CUATRO	37	4	90.2%
CINCO	13	4	76.5%
SEIS	3	0	100%
SIETE	1	0	100%

\* Enfermedad tromboembólica venosa



---

**TABLA N°V**


---



---

**PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (%) SEGÚN LA PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO**


---

<b>PROFILAXIS</b>		
	<b>FACTOR DE RIESGO PRESENTE</b>	<b>FACTOR DE RIESGO* AUSENTE</b>
EDAD > 70 AÑOS	82.9	88.7
INMOVILIZACIÓN > 3 DÍAS	86.5	80
OBESIDAD	91.2	85.6
EPOC	83.3	87.4
I. CARDIACA (ANTECEDENTE)	90	86.6
I. CARDIACA (COMPLICACIÓN)	84.8	87.6
ACCIDENTE TROMBOEMBÓLICO COMO COMPLICACIÓN	86.9	86.8
NEOPLASIA	100	86.8

\* En ningún caso se encontraron diferencias significativas

---

## **V. DISCUSIÓN**

De acuerdo con el planteamiento del estudio (sospecha de uso incorrecto de profilaxis tromboembólica en nuestro hospital), se eligió para llevarlo a cabo un EUM del tipo indicación-prescripción por ser el adecuado para estudiar fármacos de valor intrínseco elevado pero con posible uso inadecuado (en cuanto a la indicación, elección y duración del tratamiento, uso en poblaciones específicas, cumplimiento, etc).

Sin embargo, esta elección razonada puede presentar limitaciones metodológicas: por un lado, al ser descriptivo no permitirá establecer inferencias causales, ni valorar el impacto de medidas intervencionistas; por el contrario, sí va a permitir identificar problemas y necesidades, establecer prioridades y generar hipótesis, que son la base de cualquier proceso de investigación; por otro lado, por su carácter retrospectivo basado en las historias clínicas de la UC puede existir un sesgo de información (para evitarlo se hizo una revisión comparativa de los datos del paciente de diferentes registros: hoja de prescripción facultativa, hoja de control de medicación por enfermería, hojas de evolución de ambos profesionales, historia de urgencias, historia de ingreso en la UC, e historia de la unidad hospitalaria a la que se derivan tras el alta de la UC).

Las limitaciones derivadas de su carácter retrospectivo hubieran podido minimizarse con un estudio prospectivo, pero hubiera requerido un periodo de reclutamiento de pacientes largo para poder conseguir un tamaño de muestra adecuado dado el escaso número de camas de la UC del hospital (sólo 14).

Realizar un estudio de esta naturaleza en una unidad tan especializada como la UC de un hospital puede tener inconvenientes; los más importantes son el sesgo de selección y la validez externa. Sin embargo, se ha visto en algún estudio previo que, a pesar de ello, puede resultar útil para conseguir sus objetivos<sup>168</sup>. En dicho estudio se observó que el porcentaje de pacientes ingresados en la UC con respecto al resto de pacientes con diagnóstico de IAM que son ingresados en otros servicios o unidades del hospital es alrededor del 80% (35.3-100%). En nuestro estudio se obtuvo un porcentaje de ingresos en UC del 68.2%, algo inferior al del estudio anterior, pero dentro de los límites aceptables. Quizás sea explicable por la presión asistencial que sufre nuestro hospital, referencia de otros comarcales y provinciales, incluso de fuera de nuestra comunidad autónoma, que obliga en bastantes ocasiones a derivar el ingreso de los pacientes con IAM a la Unidad de Cuidados Intensivos Generales u otras unidades hospitalarias. Por este motivo, se adoptó como criterio de exclusión una evolución superior a 24 horas, evitando así incluir a pacientes en los cuales se hubieran iniciado las medidas profilácticas fuera de la UC, pues procedían de otros hospitales u otras unidades hospitalarias de nuestro hospital tras varios días de evolución.

En varios estudios, se comprobó que existía gran diferencia interhospitalaria en el uso de la profilaxis tromboembólica venosa<sup>156,160</sup>. Contribuye a ella el grado de formación e información de los médicos prescriptores, siendo más alto el uso en los hospitales

universitarios y en las unidades especializadas<sup>156,157</sup>. También se ha visto que la eficacia de las medidas adoptadas para mejorar el uso de la profilaxis es mayor cuando se basan en datos del propio hospital que de otros hospitales, nacionales o internacionales, o en los obtenidos de conferencias de consenso; la razón es la diferente motivación de los clínicos a cambiar sus hábitos de prescripción según el caso<sup>169</sup>. De ahí que resulte imprescindible, antes de tomar medidas correctoras al respecto, realizar estudios en nuestro hospital sobre las condiciones de uso de la profilaxis tromboembólica venosa que en él se realiza.

El riesgo de tromboembolismo venoso se cuantificó y estratificó atendiendo a la presencia de una serie de factores de riesgo, establecidos y consensuados<sup>66,94,125,126,127</sup>. Al hacerlo, la principal dificultad fué la falta de información de tales factores en las historias clínicas, fundamentalmente la obesidad y la movilidad del paciente, lo que también se señala en otros estudios<sup>128</sup>. Dicha carencia contrasta con que estos factores (sobre todo la inmovilización) se encuentran dentro de los más frecuentes, es decir, que su prevalencia es elevada.

En nuestro estudio el factor de riesgo con mayor frecuencia (a excepción de la existencia de IAM, que fué criterio de inclusión), es la inmovilización en cama por un periodo superior a 3 días; la mayoría de autores también encuentran este factor como uno de los más prevalentes<sup>128,153,161</sup>. Esto ocurre en casi todos los pacientes con IAM

porque en ellos la recuperación de la movilidad se hace de forma gradual, pasando de la inmovilidad absoluta a movilidad relativa (en ella el paciente permanece exclusivamente sentado en el sillón o acostado en la cama durante 2-3 días). Cuando el paciente es dado de alta de la UC se le permite movilidad completa.

Paradójicamente, en el 80-90% de los pacientes incluidos en nuestro estudio no constan en sus historias clínicas los datos referidos en el párrafo anterior. Podría explicarse por la coexistencia de varios protocolos de actuación en la UC (sobre alimentación, movilidad, toma de constantes vitales, etc), lo que dificulta cuantificar el riesgo real de tromboembolismo venoso de los pacientes. Igual ocurre con la falta de información respecto a la movilidad en los informes de alta de la UC, en los pocos casos que existía la información lo más frecuente fué la movilidad relativa, pero es posible que la carencia de información se deba a que se da por hecho que presentan movilidad completa.

El segundo factor de riesgo encontrado con más frecuencia encontrado es la presencia de insuficiencia cardíaca (al ingreso o como complicación), lo que no coincide con otros estudios, en los que la insuficiencia cardíaca suele ocupar el cuarto o quinto lugar<sup>84,128,135,156,160</sup>. Ello se podría explicar por las características de la población (pacientes con IAM, que les predispone a presentar en su evolución o en sus antecedentes algún grado de insuficiencia cardíaca).

Según el orden de frecuencia, el tercer factor de riesgo corresponde a la edad. Este hallazgo tampoco es concordante con la mayoría de estudios, en los que la edad es el factor de riesgo más frecuente<sup>128,135,156,160</sup>. La explicación a la discrepancia viene dada por dos razones: primero, porque la población de estudio es de edad intermedia ( $\bar{x}$  de 61 años, 60 en los hombres y 68 en las mujeres), lo que se corresponde con la edad media de aparición de IAM en la población general<sup>168</sup>; en segundo lugar, porque en los citados estudios se ha considerado dicho riesgo a partir de los 40 años de edad (incluyen tanto pacientes médicos como quirúrgicos, y en estos últimos el riesgo de ETV está incrementado a partir de la edad antes referida<sup>128,156,160</sup>; sin embargo, en los pacientes médicos, aunque existe cierta discordancia entre los autores, se consideró que el riesgo aparece a partir de los 70 años<sup>58,69,125,126,128,158</sup>).

A pesar de la poca información existente en las historias de los pacientes sobre el peso, la frecuencia con que aparece en nuestro estudio el factor de riesgo obesidad se encuentra cercana a las de otros estudios<sup>128,135,156,160</sup>. El que no aparezcan apenas datos sobre el peso en las historias puede deberse a que se encuentra dentro de la normalidad; si realmente faltase dicha información, la prevalencia de la obesidad en la población de estudio sería más alta, hecho no del todo raro, pues la obesidad se encuentra incluida como factor de riesgo de cardiopatía isquémica<sup>139</sup>.

El EPOC como factor de riesgo aparece con frecuencia discordante según los autores. En algunos estudios es prácticamente

inexistente<sup>153,156,160</sup>; sin embargo, en otros la frecuencia oscila entre 13-18%<sup>134,160</sup> (en nuestro estudio, 13.9%). Entre los antecedentes de estos pacientes es frecuente el consumo de tabaco, que podría estar relacionado con la cifra obtenida.

En nuestro estudio no hay ningún paciente con antecedentes de ETV, quizás debido al tamaño de la muestra. Abona esta suposición que, incluso en estudios con un número más amplio de sujetos, la frecuencia de este factor es baja (menor del 5%)<sup>128,160</sup>.

Igualmente es muy baja la frecuencia de ETV: sólo dos pacientes de nuestro estudio presentaron TEP durante su estancia en la UC. Ello puede ser debido a varios motivos: el alto porcentaje de profilaxis que allí se realiza, la dificultad de diagnosticarlo (especialmente en estos pacientes donde la similitud de los síntomas entre TEP e insuficiencia cardíaca es relevante), y la probable disminución en la actualidad de la incidencia de procesos tromboembólicos venosos en los pacientes con IAM, debido a los avances realizados en el manejo terapéutico de estos pacientes.

La existencia de enfermedad neoplásica como factor de riesgo aparece en la literatura con una frecuencia mayor de la que hemos encontrado. Frente a cifras que oscilan entre un 4-40%<sup>64,134,135,156,160</sup>, en nuestro estudio sólo dos pacientes son neoplásicos. La discordancia puede explicarse si se recuerda que los estudios citados en la bibliografía se han realizado en pacientes hospitalizados en servicios de Medicina Interna o de Cirugía (con la consiguiente variedad de patologías), mientras que el nuestro está realizado en una UC (lo que



restringe las patologías que se pueden encontrar).

El resto de factores de riesgo que se incluyen en las tablas de consenso -aunque sea con escasa frecuencia<sup>57,156,160</sup>- ni siquiera han aparecido en nuestro estudio.

La distribución de la frecuencia de aparición de los distintos factores de riesgo encontrada en nuestro estudio ha sido diferente a la de otros, en los que se incluyen pacientes de diversas patologías médicas, e incluso quirúrgicos<sup>128,160</sup>; de ahí la necesidad de realizar estudios donde no se consideren las patologías médicas globalmente, sino individualizando cada una de ellas con sus características diferenciales.

Se acepta universalmente que la asociación de varios factores de riesgo en un mismo paciente es muy frecuente<sup>64,157,160</sup>. Así ocurre en nuestro estudio, en el que además del diagnóstico de IAM (que, por otro lado es el criterio de inclusión) la mayoría de los pacientes (casi el 90%) presentan otros factores añadidos. El promedio de factores de riesgo que hemos encontrado es similar al de otros autores, incluso hay coincidencia en cuanto a la distribución de éstos con respecto a la edad y al sexo (aumentan con la edad, especialmente en las mujeres)<sup>64,128,156</sup>.

El número de factores de riesgo coincidentes en un paciente influye en la incidencia de ETV, siendo el riesgo acumulativo. Se ha demostrado que los pacientes sin ningún factor de riesgo presentaron TVP en el 11% de los casos, mientras que los que acumulaban tres factores de riesgo, la presentaron en el 50%<sup>171,172</sup>. Los dos únicos casos

de TEP de nuestro estudio presentan cuatro y cinco factores de riesgo, respectivamente.

El porcentaje de utilización de profilaxis tromboembólica venosa que hemos encontrado es alto en relación a otros estudios: 86.9% frente al 50% (incluso tras medidas intervencionistas y en pacientes de alto riesgo)<sup>128,156,157,160,170</sup>. El resultado es lógico dadas las características del estudio, tanto por los pacientes (grupo de alto riesgo) como por el servicio hospitalario dónde se realiza (UC).

Sin embargo, este porcentaje disminuye cuando el paciente abandona la UC (aunque las cifras siguen siendo concordantes con las encontradas en otros estudios<sup>156,157,160</sup>); en efecto, se recomienda proseguir con la citada profilaxis a la tercera parte de los pacientes que se trasladan a otro servicio hospitalario y a la décima parte de los que se van a su domicilio. La duración de la profilaxis tromboembólica venosa (cuando no se trata de un IAM complicado) es un tema controvertido, pues no ha sido estudiada en ensayos controlados; aunque en algún estudio se ha sugerido que hasta 30 días después de haber sufrido un IAM existe riesgo de ETV<sup>173</sup>, es necesario la realización de estudios prospectivos de calidad científica que confirmen al respecto<sup>153</sup>.

Que la HNF sea la medicación profiláctica de ETV más utilizada era un resultado de esperar, pues está indicada en este tipo de pacientes: como tratamiento del IAM (tanto si han recibido fibrinólisis

como si no), y como profilaxis de tromboembolismo arterial (prevención de embolismo sistémico y de la reoclusión coronaria)<sup>137,138,143</sup>. Aunque según distintos protocolos la primera alternativa para la profilaxis en los pacientes médicos sean las HBPM<sup>125,126,127</sup>, los que presentan IAM constituyen un subgrupo con características especiales que justifica que sea la HNF la primera alternativa<sup>64,66,153,158</sup>; tal hecho se ha encontrado también en este estudio.

Esas características especiales explican igualmente que más de la mitad de los pacientes utilicen dos o más alternativas profilácticas, siendo la combinación secuencial HNF + HBPM la más utilizada en la casi totalidad de los casos. Cuando el riesgo de reoclusión coronaria o de tromboembolismo arterial disminuye se puede suspender la administración de HNF. Si persiste el riesgo de tromboembolismo venoso se inicia el uso de HBPM, igual de eficaz y segura, y con ventajas en cuanto a su administración<sup>87,88,135</sup>. Se prevee que esta práctica clínica irá cambiando a medida que se realicen ensayos clínicos que demuestren la eficacia y ventajas de la HBPM sobre la HNF en la profilaxis del tromboembolismo arterial<sup>134</sup>.

En los estudios europeos, a diferencia de los americanos, es escasa o nula la adopción de medidas físicas de profilaxis, como la compresión neumática intermitente o las medias de compresión gradual (con excepción de la movilización precoz, que es práctica habitual)<sup>174</sup>. Tampoco en nuestro estudio se ha encontrado ningún paciente en el que se utilice alguna medida física de profilaxis, lo que

se ajusta a la conducta cultural que le corresponde.

Las dosis utilizadas de HNF en nuestro estudio son superiores a las que se aconsejan para la prevención del tromboembolismo venoso<sup>94</sup>. La explicación más pausable es que el uso de este tipo y dosis de heparina en estos pacientes -que presentan IAM agudo- abarca la prevención de la reoclusión coronaria y la de los fenómenos tromboembólicos arteriales, que no se lograría con dosis bajas de HNF<sup>119,134,175</sup>. Por otro lado, las dosis tampoco concuerdan con las de la bibliografía para el tratamiento y las posibles complicaciones del IAM; en ellas se recomienda que la administración en las primeras 48 horas sea como indicación postfibrinólisis, y que la administración sólo se continuará si el IAM es de alto riesgo (IAM anterior extenso con aneurisma en ventrículo izquierdo, presencia de trombo grande móvil intraventricular, embolismo previo, o fibrilación auricular)<sup>136,138,142,143</sup>.

En los pacientes con IAM sin tratamiento fibrinolítico no están bien definidas las dosis de HNF. Sí lo están para los que lo reciben (bolo IV de 5000 UI seguido de infusión de 1000 UI/hora, ajustando la dosis para mantener el TTPA en 1,5-2 veces el valor control)<sup>143</sup>. En nuestro estudio se ha encontrado que la práctica totalidad de los pacientes sometidos a fibrinólisis reciben el bolo inicial de HNF, pero sólo uno de cada diez siguen el resto de la pauta de administración establecida. Los demás pacientes, es decir, la mayoría, no la siguen por varios motivos: a) reciben dosis diferentes ( $\bar{x}$  = 890 UI/hora), no

explicable por cambios obligados para ajustar el TTPA (que sólo ocurre en la cuarta parte de los pacientes); b) se mantiene la administración de HNF más de 48 horas ( $\bar{x} = 5.1$  días), no justificable por la existencia de pacientes con IAM de alto riesgo (sólo en el 21% de los casos); c) lo más frecuente es la asociación de las dos circunstancias (más días y dosis diferentes).

El uso de HNF encontrado para la prevención del tromboembolismo venoso tras las primeras 48 horas postfibrinólisis en pacientes sin riesgo de tromboembolismo arterial, no se ajusta a lo que aconsejan la mayoría de autores<sup>66,136,143</sup> (se utilizan dosis superiores y por vía intravenosa). Sin embargo, existen autores para los que la existencia de IAM en estos pacientes obliga a utilizar dosis más altas de HNF si se quieren alcanzar niveles eficaces de actividad anti-Xa; esta necesidad es particularmente evidente en los que han recibido previamente tratamiento fibrinolítico, por la hipercoagulabilidad que provoca<sup>176</sup>.

Aunque en los protocolos de consenso y en otros estudios las HBPM figuren como la medicación de elección en la profilaxis, en nuestro estudio se sitúan en segundo lugar (utilizado en algo más de la mitad de los pacientes)<sup>160,161</sup>. Como se ha comentado antes, ello se justifica por ser pacientes con IAM; no obstante, es previsible que esta situación cambie cuando se dispongan de los resultados de los ensayos clínicos en marcha sobre la eficacia de las HBPM en los fenómenos tromboembólicos arteriales, y especialmente en la

cardiopatía isquémica (angina inestable e IAM no Q)<sup>87,88,97,177,178,179,180,181</sup>.

No se ha encontrado en la bibliografía consultada ningún estudio en el que se analizen las dosis utilizadas. En nuestro estudio sí se ha hecho, aunque con gran dificultad por la diversidad de dosis encontradas. Como se sabe, los distintos procedimientos para su obtención hacen de las HBPM un grupo heterogéneo, con características químicas y farmacológicas diferentes, es decir, no son bioequivalentes. Estas diferencias hacen que varíe la dosificación de cada una (en miligramos, en unidades internacionales y en unidades Choay), por lo que se recomienda seguir la dosificación incluida en la ficha técnica de cada preparado.

A pesar de la dificultad señalada, en nuestro estudio se han utilizado las unidades internacionales que miden la actividad anti  $X_a$  (UI anti- $X_a$ ); y ello por dos razones: son las que se usan en las recomendaciones de consenso, y son las que permiten mayor comparabilidad<sup>58,88</sup> ( $\alpha$ ). Al ser la nadroparina la HBPM utilizada en la práctica totalidad de los pacientes, fué la que se utilizó como referencia; se fijó en 3.075 UI anti- $X_a$  el límite entre dosis bajas y altas.

---

( $\alpha$ ) La determinación de la actividad anti- $X_a$  se realiza "in vitro", existen varias modalidades experimentales para realizarla, lo que conlleva modificaciones en la expresión de las UI anti- $X_a$ . La Pharmacopea Europea (año 1998) ha establecido nuevas directrices unificando las condiciones experimentales para la determinación de la actividad anti- $X_a$  de las HBPM (método amidolítico en sistema aislado).

Se encontró que los pacientes estaban infradosificados máxime si se tiene en cuenta el alto riesgo tromboembólico que presentan. En la mitad de las ocasiones se utilizaron dosis bajas de HBPM desde el inicio de la profilaxis, y algunos casos -aunque comenzaron recibiendo dosis altas- acabaron con dosis bajas. En estos últimos no se encontró justificación a la disminución posológica efectuada pues el riesgo de ETV no había disminuido.

La HBPM utilizada prácticamente en la totalidad de los pacientes fué la nadroparina; coincide con lo que ocurre en otro hospital de la ciudad, aunque allí el porcentaje de utilización fué algo menor<sup>161</sup>. Sin embargo, ambos difieren de lo encontrado en un estudio multicéntrico nacional, en el que la HBPM más utilizada fué la enoxaparina (en la mitad de los pacientes, aproximadamente)<sup>160</sup>. Actualmente se acepta que no existen argumentos para recomendar ninguna HBPM, pues todas las disponibles presentan actividad y eficacia similar<sup>84,88</sup>. Es necesario realizar ensayos clínicos comparativos entre las distintas HBPM, única forma de calificarlas objetivamente; hasta ahora, posiblemente por razones de mercado de los laboratorios productores, sólo se han comparado individualmente frente a placebo o a HNF. Todo lo antedicho lleva a pensar que las diferencias de uso encontradas entre distintos hospitales son debidas antes a la presión comercial sobre los prescriptores, que a una elección científicamente razonada. De todas formas, cabe dejar constancia que la primera HBPM que se aprobó en la indicación de profilaxis de ETV en pacientes no quirúrgicos fué la enoxaparina.

Los anticoagulantes orales han demostrado su eficacia en la prevención de ETV, pero suelen reservarse para pacientes quirúrgicos de alto riesgo (en especial para las prótesis de cadera) y no se utilizan prácticamente en patologías médicas<sup>69,84,125</sup>. Cuando se utilizan, la necesidad de monitorización de los tiempos de coagulación y la mayor frecuencia de aparición de complicaciones hemorrágicas respecto a otros fármacos profilácticos, han hecho que su aplicación sea restrictiva.

Un número reducido de los pacientes de nuestro estudio recibieron anticoagulación oral durante su estancia en la UC, pero no para profilaxis de ETV sino para prevenir las complicaciones embólicas del IAM de alto riesgo que presentaban. En todos se utilizó warfarina, el único anticoagulante disponible en la farmacia del hospital; el Servicio de Hematología -como es habitual al iniciar un tratamiento anticoagulante intrahospitalario- fué el encargado de la monitorización de estos pacientes.

En los casos que se recomienda a los pacientes la continuación de la profilaxis de la ETV cuando son dados de alta de la UC, las HBPM son los anticoagulantes utilizados; existe la excepción de los pacientes que recibían anticoagulantes orales durante su ingreso en la UC, que continúan con ellos. Las dosis de HBPM utilizadas con mayor frecuencia son bajas, justificado por ser pacientes que han pasado a una situación de riesgo tromboembólico moderado (han superado la fase aguda del IAM y no existen complicaciones, o



factores de riesgo asociados para ETV).

Se analizaron también, por su relación con los fenómenos tromboembólicos arteriales, otras medicaciones recibidas por los pacientes durante su ingreso en la UC, entre ellas los fibrinolíticos y los antiagregantes. Se realizó fibrinólisis en la mitad de los pacientes, porcentaje superior al obtenido en un estudio multicéntrico nacional<sup>168</sup>. En el mismo estudio se comprobó que en la mitad de los pacientes que recibieron fibrinólisis se usó el activador del plasminógeno (rt-PA o alteplasa), mientras que en nuestro estudio se hizo en el 100% de los casos. Se ha visto que el rt-PA produce, en comparación con otros fibrinolíticos, una reducción significativa de la mortalidad cuando su administración va seguida de una infusión de HNF durante 48 horas<sup>138,142,176,182,183</sup> (conducta seguida en la totalidad de nuestros pacientes, excepto en dos por la aparición de complicaciones hemorrágicas).

Como era de esperar el uso de antiagregantes encontrado en nuestro estudio ocurre en la práctica totalidad de los pacientes, concordante con lo recogido en la bibliografía<sup>168</sup>. En el IAM el antiagregante de elección es el AAS (tanto durante el ingreso en la UC como al alta), que ha demostrado su eficacia para descender la mortalidad y el reinfarto. Dicha eficacia es mayor cuando se inicia su administración precozmente (en nuestro estudio el primer día de ingreso). En cuanto a la dosis efectiva sigue en discusión, pero en todos los estudios oscila entre 100-300 mg/día<sup>136,137,138,139,184</sup> (en

nuestro estudio, 250 mg/día).

Sin embargo, el uso de AAS no se puede considerar como profilaxis de ETV al no estar demostrada su eficacia al respecto; y aunque en un metanálisis se observó una reducción de ETV con el uso profiláctico de AAS<sup>103</sup>, hacen falta más trabajos antes de recomendar su empleo para tal fin. Por ello, el uso mayoritario de antiagregantes encontrado en nuestro estudio debe considerarse como una prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

La frecuencia de contraindicaciones para el uso de profilaxis venosa fué inferior a la encontrada en otros estudios, sin que haya una explicación razonable para ello; por el contrario, nuestros resultados coincidieron con otros en que la hemorragia fué la contraindicación más frecuentemente encontrada (en nuestro caso fué la única encontrada)<sup>160,161</sup>. A pesar de dicha contraindicación, se realizó profilaxis para ETV en un porcentaje menor de pacientes que en los que no la presentaban; sin embargo, al no haber entre ambos porcentajes una diferencia significativa, hace pensar en el uso inadecuado de esa profilaxis.

La probabilidad que un paciente reciba o no profilaxis para ETV cuando la indicación es correcta, está influenciada por diferentes motivos. Uno de ellos es el número de factores de riesgo que presenta el paciente, siendo el uso de profilaxis tanto mayor cuanto mayor sea el número de aquéllos<sup>128,134,157,169,185</sup>. En nuestro estudio no se encontró

tal relación, e incluso pudo observarse que en los pacientes con 1 factor de riesgo se realizó mayor profilaxis que los que presentaban 2-5.

Al analizar uno por uno los diferentes factores de riesgo, no se encontró ninguno que influyera significativamente en el uso de profilaxis en la ETV; incluso determinados factores de riesgo (edad, insuficiencia cardíaca como complicación y EPOC) paradójicamente, pueden influir de forma negativa (menor uso de profilaxis). Nuestros hallazgos no concuerdan con ningún estudio previo, en los que se encontraron que diversos factores (inmovilidad, antecedentes de ETV, edad avanzada, obesidad, y la insuficiencia cardíaca) producen un incremento estadísticamente significativo del uso de profilaxis<sup>156,160,174</sup>.

Ante esta situación se valoró la posibilidad que otros factores, no considerados de riesgo para la ETV, influyeran en la decisión de realizar profilaxis o no. La única variable encontrada con influencia significativa fué que el paciente hubiera recibido fibrinólisis o no. Ello confirma la idea, antes sugerida en esta Discusión, que, en relación a la prevención de ETV, los pacientes con IAM se pueden considerar un subgrupo con características propias dentro de los pacientes médicos. En ellos, la profilaxis tromboembólica es -sin duda alguna- un objetivo secundario; pero debido a la similitud fisiopatológica del IAM y de la ETV (ambos fenómenos tromboembólicos) y del tratamiento (fármacos anticoagulantes y antitrombóticos), los pacientes con IAM se benefician de la profilaxis

tromboembólica de forma no intencionada. Por tanto, el alto porcentaje de profilaxis tromboembólica venosa encontrado en nuestro estudio no se corresponde exactamente con la realidad, pues el objetivo de la medicación utilizada es otro.

Hay que destacar la escasez de estudios de utilización en relación a la profilaxis del tromboembolismo venoso. Por nuestra parte, no hemos encontrado ningún EUM de estas características en pacientes con IAM.

Así mismo, nuestros resultados confirman la necesidad de realizar estudios específicos sobre profilaxis tromboembólica venosa en la actualidad, por una parte con mayor homogeneidad en los criterios de inclusión, ya que los realizados hasta ahora incluyen tanto pacientes quirúrgicos como médicos (incluso dentro de estos últimos se abarcan múltiples patologías)<sup>156,160</sup>. En concreto, en pacientes con IAM (¡ y eso que se considera una de las patologías más estudiadas al respecto!) lo que cabe encontrar son estudios de prevalencia de ETV, que pueden considerarse antiguos<sup>129,130,131,133</sup>, pues el manejo terapéutico de los pacientes con IAM ha cambiado desde que se realizaron; hoy con toda probabilidad ha disminuido la incidencia, gracias a la rápida movilización de estos pacientes y al uso rutinario de tratamiento antitrombótico<sup>125,134</sup>, nuevas investigaciones son necesarias para caracterizar la extensión y la duración del riesgo en estos pacientes.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. Los EUM sobre la profilaxis de ETV en pacientes con patologías médicas de riesgo, incluido el IAM, son escasos en la literatura científica.
2. Los pocos estudios existentes no son homogéneos en cuanto a los pacientes incluidos en ellos, lo que hace que sus conclusiones no sean extrapolables.
3. La ausencia frecuente de información en las historias clínicas consultadas sobre las variables del estudio ha dificultado su realización.
4. La distribución de la frecuencia de los factores de riesgo de ETV en los pacientes estudiados (IAM) es diferente a la que se refiere para otras patologías.
5. La inmovilización, la insuficiencia cardiaca y la edad superior a 70 años, son los tres factores de riesgo para ETV más frecuentes en los pacientes del estudio.
6. En la mayoría de los pacientes coexisten varios factores de riesgo de ETV, lo que incrementa la posibilidad de presentar dicha patología.

7. El uso de fármacos útiles para la profilaxis de ETV en pacientes con IAM ingresados en la UC es elevado, aunque su objetivo principal es el tratamiento del proceso isquémico agudo.

8. La HNF es el fármaco más utilizado en los pacientes con IAM ingresados en la UC para la profilaxis de la ETV.

9. Las HBPM son los fármacos más utilizados para profilaxis de ETV cuando el paciente es dado de alta de la UC.

10. Ni en la bibliografía, ni en nuestro estudio hemos encontrado criterios científicos para la elección del tipo de HBPM a utilizar en la profilaxis de ETV.

11. El uso de medidas físicas para la profilaxis de ETV es reducida.

12. Existe discordancia entre las dosis de las heparinas utilizadas para la profilaxis de ETV y las recomendadas en la bibliografía, utilizándose dosis superiores puesto que el objetivo terapéutico es otro.

13. En la mitad de los pacientes en los que se realiza profilaxis de ETV se prescribe de forma secuencial más de un fármaco, siendo la combinación más frecuente la de HNF + HBPM.

14. La presencia de cualquier factor de riesgo de los analizados no influye significativamente para que el paciente reciba o no profilaxis de la ETV.

15. El uso de rt-PA como fibrinolítico influye significativamente para que el paciente reciba o no profilaxis de la ETV.

16. Son necesarias nuevas investigaciones en los pacientes con IAM para establecer la extensión y la duración del riesgo de tromboembolismo venoso en estos pacientes.



## **VII. RESUMEN**

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba 2 entidades fisiopatológicamente relacionadas: la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). Ambas son causa importante de morbilidad y mortalidad en la población, y ambas presentan dificultad para su diagnóstico. La profilaxis de la ETV es la forma más eficaz de prevenir su mortalidad, y para reducir su prevalencia y su incidencia hay que identificar los pacientes que presentan alguno de sus factores de riesgo.

La ETV es una complicación frecuente e importante de la patología cardíaca. Pero, a pesar de ello, existen pocos estudios al respecto en patologías médicas en comparación con las quirúrgicas.

La eficacia de la profilaxis de la ETV está demostrada, y además presenta una favorable relación coste-efectividad. Los pocos estudios que existen reflejan una infrautilización de dicha profilaxis. De ahí la justificación de efectuar un estudio de utilización de medicamentos (EUM) del tipo indicación-prescripción en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) ingresados en la unidad coronaria (UC) de nuestro hospital durante el año 1995. Los objetivos del estudio fueron: identificar el riesgo de tromboembolismo venoso que presentaban los pacientes con IAM ingresados en la UC de nuestro hospital; estratificar los pacientes según dicho riesgo; y analizar cuantitativa y cualitativamente la profilaxis realizada.

Los resultados encontrados confirman que es necesario realizar más estudios sobre el particular y con mayor homogeneidad en cuanto a los criterios de inclusión de los pacientes, pues tanto la distribución

de las frecuencias de los factores de riesgo para la ETV como la actitud profiláctica al respecto es muy variable. En los pacientes con IAM se obtuvieron cifras falsamente elevadas de uso de profilaxis tromboembólica, que corresponden a dicho uso aparentemente pero cuyo objetivo principal es el tratamiento del proceso isquémico agudo. La heparina no fraccionada (HNF) es el fármaco más utilizado en los pacientes con IAM para profilaxis de ETV durante su estancia en la UC; sin embargo, cuando son dados de alta, ese papel corresponde a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), mayoritariamente la nadroparina. La mitad de los pacientes reciben de forma secuencial más de un fármaco, siendo la combinación más frecuente HNF + HBPM. En las dosis de heparinas se encontró gran diversidad, y discordancia con las recomendadas en la bibliografía (supradosificación para la HNF y subdosificación para las HBPM). Se ha encontrado el hecho singular que la presencia de cualquier factor de riesgo para ETV no influye significativamente para que el paciente reciba o no profilaxis tromboembólica venosa; sin embargo, el uso del fibrinolítico alteplasa sí influye significativamente en dicho uso.

Los resultados confirman la justificación del estudio puesto que reflejan una utilización subóptima de la profilaxis tromboembólica en pacientes con IAM, y reflejan la necesidad de estudios específicos sobre el tema.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.-- Mann RD. Modern drug use. An enquiry on historical principles. Lancaster: MTP Press, 1984.
- 2.-- Laporte JR, Baksaas I, Lunde PKM. General background. En: Dukes MNG, ed. Drug utilization studies. Methods and uses. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 1993: 1-20.
- 3.-- Last JM. Diccionario de epidemiología. Barcelona: Salvat, 1989.
- 4.-- Laporte JR, Carné X, Ibáñez L, Juan J, Vidal X. An epidemiological approach for the etiological study of blood dyscrasias. En: Garattini S, ed. Post-marketing surveillance of drugs. Milán: Wichtig, 1987: 85-109.
- 5.-- Geiling EMK, Cannon PR. Pathological effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. A clinical and experimental correlation: final report. En: Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª edición. Barcelona. Salvat, 1993.
- 6.-- Lenz W. Thalidomide: facts and inferences. En: Soda T, ed. Drug-induced sufferings. Amsterdam: Excerpta Médica, 1980: 103-9.
- 7.-- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor apperance in young women. N Engl J Med 1971; 284: 878-81.
- 8.-- Capellá D, Laporte JR, Castel JM, Tristán C, Cos A, Morales-Olivas FJ. Parkinsonism, tremor and depression induced by cinnarizine and flunarizine. Br Med J 1988; 297: 722-3.

- 9.-- Soumerai SB, Avorn J, Ross-Degman D, Gortmaker S.  
Payment restrictions for prescription drugs under Medicaid  
Effects on therapy, cost, and equity. *N Engl J Med* 1987; 317:  
550-6.
- 10.-- Avorn J, Soumerai S. Improving drug therapy decisions  
through educational outreach: a randomized controlled trial of  
academically based "detailing". *N Engl J Med* 1983; 308: 1457-  
63.
- 11.-- Sacristán JA, Badia X, Rovira J. *Farmacoeconomía: Evaluación  
económica de medicamentos*. Editores Médicos, SA. Madrid  
1995.
- 12.-- Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos.  
*Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid 1998.
- 13.-- Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.  
*Prosereme 4. Circular Nº: 31/88*. En: *Circulares de la Dirección  
General de Farmacia y Productos Sanitarios (1988-1989)*.  
Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990: 148-183.
- 14.-- Carvajal A. *Farmacoepidemiología*. Secretariado de  
publicaciones. Universidad de Valladolid. 1993.
- 15.-- Lunde PKM. Drug and product selection. An essential part of  
the therapeutic benefit/risk ratio strategy. En: Sodat, ed. *Drug-  
induced sufferings*. Amsterdam: Excerpta Médica, 1980: 129-  
36.
- 16.-- Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del  
medicamento*. 2ª edición. Barcelona. Salvat, 1993.

- 17.-- Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ley del Medicamento. Normas y disposiciones. Ley 25/1990, de 20 de Diciembre, del Medicamento. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1991.
- 18.-- Universidad de Sevilla. Resolución de 12 de Diciembre de 1995. Plan de estudios conducente a la obtención del título de Licenciado en Medicina. BOE Supl. nº30. 3 de Febrero de 1996: 186-201.
- 19.-- Hutchinson Ra, Lewis RK, Hatoum Ht. Inconsistences in the drug use process. DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 633-66.
- 20.-- Garcia-Alonso F. Uso racional de los medicamentos. Med Clin 1990; 94: 628-32.
- 21.-- Salleras L. Métodos y medios de educación sanitaria. En: Piédrola G, Del Rey J, Dominguez M et al. Medicina Preventiva y Salud Pública. 9ª ed. Barcelona. Salvat Editores S.A.; 1991: 1052-62.
- 22.-- Comité de Expertos de la OMS. La selección de medicamentos esenciales. Serie de Informes Técnicos nº 615. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1977.
- 23.-- García Iñiesta A. Estudios de utilización de medicamentos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de Salud, 1988.
- 24.-- Bergman U, Grimsson A, Wahba AHW, Westerholm B. Studies in drug utilization: Methods and applications. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1979.

- 25.-- Arnau JM. Intervención en la Mesa Redonda "Estudios de utilización de medicamentos en España en los últimos años". Libro de Ponencias a la I Reunión DURG España. IV Jornadas sobre Utilización de Medicamentos en la Atención Primaria de Salud. Barcelona 27-28 Marzo 1992: 27-32.
- 26.-- Laporte JR, Porta M, Capellá D. Drug utilization studies: a tool for determining the effectiveness of drug use. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16: 301-4.
- 27.-- Altimiras J, Amado E. Estudios de utilización de medicamentos hospitalarios en España. Póster. Libro de ponencias a la I Reunión DURG España. IV Jornadas sobre Utilización de Medicamentos en la Atención Primaria de Salud. Barcelona 27-28 Marzo 1992: 19.
- 28.-- Pastor E, Campanera MT, Altimiras J, Amado E. Revisión de los EUM en Atención Primaria. Póster. Libro de Ponencias a la I Reunión DURG España, IV Jornadas sobre Utilización de Medicamentos en la Atención Primaria de Salud. Barcelona 27-28 Marzo 1992: 19.
- 29.-- Vallvé C. Buena Práctica Clínica. Recomendaciones internacionales en investigación terapéutica. Ed. Farmaindustria. Serie Científica. Madrid 1990.
- 30.-- Capellá D. Descriptive tools and analysis. En: Dukes MNG, ed. *Drug utilization studies: methods and uses*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1993.



- 31.-- Guidelines for ATC Classification. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology and Nordic Council on Medicines. Oslo, 1990.
- 32.-- Laporte JR. Drug consumption in Spain. *Lancet* 1981; 1:103-4.
- 33.-- Martínez Gorostiaga J, Lorente Valero F, De Castro Fondevilla I. Estudio de utilización de medicamentos en un Área de Salud de Zaragoza durante 1992, según modelo de Atención Primaria. *Inf Ter Seg Social* 1993; 17: 252-60.
- 34.-- Hevia A, Coronel C, Argüelles F, López-Valpuesta F, Cruz M. Análisis de la dispensación de medicamentos pediátricos en Sevilla. Comunicación en el IX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Tenerife, Octubre 1990. En: *Rev Farmacol Clin Exp* 1990; 7: 72.
- 35.-- Durán JA, Figuerola J. Cumplimiento de la medicación: características, factores que lo determinan y recomendaciones para mejorarlo. *Med Clin* 1988; 90: 338-43.
- 36.-- Ministerio de Sanidad y Consumo. Bases de datos de medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Madrid; Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.
37. -- Gómez Lafón A, Lobato Casado I. Evolución de las bases de datos de medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo. *Inf Ter Seg Social* 1987; 11: 229.

- 38.-- Estudios de utilización de medicamentos.  
Farmacoepidemiología. Colección de Terapéutica e  
medicamentos. Xunta de Galicia. Servicio Gallego de Salud.  
Santiago de Compostela 1995; 197-98.
- 39.-- Alloza JL. Bases de la auditoría terapéutica. Criterios para el  
metronidazol i.v. en infecciones por anaerobios. Med Clin 1984;  
82: 170-75.
- 40.-- Rucker TD. Drug utilization review: Guidelines for program  
development. En: Alloza JL. Clinical and Social Pharmacology  
Postmarketing Period. Aulendorf : Editio Cantor, 1985: 57-65.
- 41.-- Colton T. Estadística en Medicina. Barcelona: Salvat, 1987.
- 42.-- Rothman KT. Epidemiología moderna. Madrid: Diaz Santos,  
1987.
- 43.-- Gibss S, Waters WE, George CF. The benefits of prescription  
information leaflets (1). Br J Clin Pharmac 1989; 27: 723-39.
- 44.-- Arnau JM. Estudios de utilización de medicamentos y política  
de formularios hospitalarios y extrahospitalarios. Rev Farmacol  
Clín Exp 1985; 2: 91-94.
- 45.-- Gibss S, Waters WE, George CF. The benefits of prescription  
information leaflets (2). Br J Clin Pharmac 1989; 28: 345-51.
- 46.-- Toranzo I, García LM, Bagan M et al. Utilización continuada de  
medicamentos: estudio sobre el consumidor. Med Clin 1987; 89:  
235-39.

- 47.-- Lucena MI. Información al paciente sobre medicamentos y su repercusión en el cumplimiento de la prescripción. *Medicine* 1985; 8: 217-26.
- 48.-- Montaña A. Tesis doctoral: "Conocimiento y actitud de los usuarios en relación al empleo de medicamentos para el dolor, la fiebre y la inflamación. Estudio de intervención." Sevilla 1995.
- 49.-- Dirks JF, Kinsman RA. Nondichotomous patterns of medication usage: the yes-no fallacy. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 413-17.
- 50.-- Modelo de receta para tratamiento ordinario. Orden de 30 de Abril de 1986, BOE de 3 de Mayo.
- 51.-- Modelo de receta para tratamiento de larga duración. Orden de 1 de Febrero de 1990, BOE de 9 de Febrero.
- 52.-- Rutllant M. Enfermedad tromboembólica I. Laboratorios del Dr. Esteve S.A. Barcelona 1976.
- 53.-- Rozman C, Monserrat E. Enfermedades de la hemostasia. En: Farreras-Rozman. *Medicina Interna*. 11ª Edición. 1988:1599-1620.
- 54.-- Castillo R, Ordiman A. Trombosis e hipercoagulabilidad. Terapéutica antitrombótica. En: Sans-Sabrafen J et al. *Hematología Clínica*. 3ª Edición. 1994:549-68.
- 55.-- Castillo R, Escobar G, Bastida E. Fisiología y exploración de la hemostasia. En: Sans-Sabrafen J et al. *Hematología Clínica*. 3ª Edición. 1994:481.

- 56.-- Handin R. Hemorragia y trombosis. En: Harrison. Principios de Medicina Interna (ed. española) 13ª Edición. 1994:372-73.
- 57.-- Creager MA, Dzav VJ. Enfermedades vasculares de las extremidades. En: Harrison. Principios de Medicina Interna (ed. española) 13ª Edición. 1994:1307-16.
- 58.-- Comité de Redacción de los Protocolos. II. Profilaxis y tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda y el Tromboembolismo Pulmonar. Revista Española de Cardiología 1993; 46:689-96.
- 59.-- Jurado J. Enfermedades de las venas. En: Farreras-Rozman. Medicina Interna. 11ª edición. 1988:598-608.
- 60.-- Fournier JA, Laynez I, Sagastagoitia JD, Ribera JM. Tromboembolismo pulmonar. En: Normas de Actuación Clínica en Cardiología. Sociedad Española de Cardiología. Madrid 1996:79-88.
- 61.-- Flórez J, Sedano MC. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En : Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 3ª edición. Ed. Masson. Barcelona 1997.
- 62.-- National Institutes of Health Consensus. Prevention of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. JAMA 1986; 256(6):744-49.
- 63.-- Clagett GP, Resich JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. Ann Surg 1988; 208: 227-40.

- 64.-- Clagett GP, Anderson FA, Levine MK, Salzman EW, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1992; 102 (supl): 391-407.
- 65.-- Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopaedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
- 66.-- Thromboembolic Risk Factor (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Br Med J* 1992; 305:567-74.
- 67.-- Paiement GD, Wessinger SJ, Harris WH. Cost- effectiveness of prophylaxis in total hip replacement. *Am J Surg* 1991; 161: 519-24.
- 68.-- Salzman EW, Davies GC. Prophylaxis of venous thromboembolism: analysis of cost efectiveness. *Ann Surg* 1980; 191: 207-18.
- 69.-- Sahuquillo JC. Profilaxis del tromboembolismo venoso. *Medicina Integral* 1995; 26: 210-16.
- 70.-- Lynch AF, Bourne RB, Rorabeck CH, Rankin RN, Donald A. Deep-vein thrombosis and continuous passive motion after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1988; 70A: 11-14.

- 71.-- Wells PS, Lensing AWA, Hirsch J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A metaanalysis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67-72.
- 72.-- Weinmann EE, Salzman EW. Deep vein thrombosis. *N Eng J Med* 1994; 331: 1630-38.
- 73.-- Hull RD, Raskob GE. Prophylaxis of venous thromboembolism disease following hip and knee surgery. *J Bone Joint Surg* 1986; 68A: 146-50.
- 74.-- Gil Garay E, Fernández-Baillo N. Prevención de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en cirugía ortopédica y traumatología. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1995; 8:11-18.
- 75.-- Fordyce MJF, Ling RSM. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1992; 74B: 45-49.
- 76.-- Santori FS, Vitullo A, Stopponi M, Santori N, Ghera S. Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Comparison of heparin and and foot-impulse pump. *J Bone Joint Surg* 1994; 76B: 579-83.
- 77.-- Wilson NV, Das SK, Kakkar VV et al. Thromboembolic prophylaxis in total knee replacement. Evaluation of the A-V impulse system. *J Bone Joint Surg* 1992; 74B: 50-52.

- 78.-- Fontcuberta J, Felez J, Borrel M, de Diego I, Rutllant ML.  
Prevención de la enfermedad tromboembólica potoperatoria.  
¿Heparina Na o Heparina Ca por vía subcutánea?. Biol Clin  
Hematol 1981; 3: 169-88.
- 79.-- Ercoreca L, Urquía A, Lucía J. Farmacología clínica de las  
drogas antitrombóticas.I. Heparina. Farm Clin 1986; 3: 205-22.
- 80.-- Majeurs P, Broze G, Miletich J, Tollefsen D. Anticoagulantes,  
trombolíticos y antiplaquetarios. En: Goodman and Gilman. Las  
bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª edición. Ed. McGraw-  
Hill. Interamericana. México 1996: 1423-43.
- 81.-- Soto A, Frías J. Farmacología clínica de las heparinas de bajo  
peso molecular. Rev. Iberoamer. Tromb. Hemostasia 1995; 8  
(Supl 2): 3-10.
- 82.-- Taberner DA, Poller L, Thompson JM, Lemon G, Weighill FJ.  
Randomized study of adjusted versus fixed low dose heparing  
prophylaxis of deep vein thrombosis in hip surgery. Br J Surg  
1989; 76: 933-35.
- 83.-- Monasterio J. Datos epidemiológicos de la enfermedad  
tromboembólica y profilaxis con heparina estándar no  
fraccionada. Farm Clin 1990; 7: 185-90.
- 84.-- Ruiz J, Alberich P, Blanquer J et al. Normativa de profilaxis de  
la enfermedad tromboembólica venosa. Arch Bronconeumol  
1996; 32: 348-56.

- 85.-- Gärdlung B, for the Heparin Prophylaxis Study Group.  
Randomized, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet* 1996; 347: 1357-61.
- 86.-- García Frade LJ. Heparinas de bajo peso molecular: eficacia y seguridad. *Revista Clínica Española* 1994; 194:60-66.
- 87.-- Nurmohamed MT, Cate H, Cate J. Low Molecular Weight Heparin(oid)s. *Clinical Investigations and Practical Recommendations. Drugs* 1997; 53: 736-51.
- 88.-- Weitz JI. Low-Molecular-Weight Heparins. *N Eng J Med* 1997; 337: 688-98.
- 89.-- Ockelford PA, Carter CJ, Mitchell L, Hirsh J. Discordance between the anti-X<sub>a</sub> activity and the antitrombotic activity of an ultra-low molecular weight heparin fraction. *Thromb. Res.* 1982; 28: 401-9.
- 90.-- Rocha E, Páramo JA, Sarrá J. Heparinas de bajo peso molecular. *Medicina Clínica.* 1993;100: 620-27.
- 91.-- Rocha E. Perspectivas clínicas de la profilaxis de la trombosis venosa profunda en cirugía con heparinas de bajo peso molecular. Libro de ponencias del XI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. San Sebastián 1992: 107-30.
- 92.-- Green D, Hirsh J, Heit J, Prins M, Davidson B, Lensing A. Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rev* 1994; 46:89-109.



- 93.-- Levine M, Hirsh J, Gent M et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; 114: 545-51.
- 94.-- Verstraete M. Prophylaxis of venous thromboembolism. *Br Med J* 1997; 314: 123-25.
- 95.-- Kearon C. Drug trials that have influenced our practice in the treatment of venous thromboembolism. *Thromb Hemost* 1997; 78: 553-57.
- 96.-- Bergqvist D. New approaches to prevention of deep vein thrombosis. *Thromb Hemost* 1997; 78: 684-88.
- 97.-- Turpie A. Successors to heparin: new antithrombotic agents. *Am Heart J* 1997; 134: S71-S77.
- 98.-- Beijering R, Cate H, Cate JW. Clinical applications of new antithrombotic agents. *Ann Hematol* 1996; 72: 177-83.
- 99.-- Kakkar VV. Randomized controlled double-blind trial of LMWH (ROII) and standard heparin in prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *Haemostasis* 1996; 26(suppl 3): 623 (abstrakt).
- 100.-- Weinmann EE, Salzman EW. Deep vein thrombosis. *N Eng J Med* 1994; 331: 1630-38.
- 101.-- Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-28.

- 102.--Verstraete M. Les anti-agregants en 1990. *Rev Med Interne* 1990; XI: 209.
- 103.--Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308: 235-46.
- 104.--Haake DA, Berkman SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery. Risk factors, prophylaxis, and diagnosis. *Clin Orthop* 1989; 242: 212-31.
- 105.--Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Salzman EW. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship between dose, effectiveness and side effects. *Chest* 1992; 102(supl): 327-36.
- 106.--Evarts CM. Prevention of venous thromboembolism. *Clin Orthop* 1987; 222: 98-104.
- 107.--Francis CW, Pellegrini VD, Stulberg BN, Miller MI, Totterman S, Marder VJ. Prevention of venous thrombosis after total knee arthroplasty. Comparison of abtithrombin III and low-dose heparin with dextran. *J Bone Joint Surg* 1990; 72A: 976-82.
- 108.--Gallus A, Cade J, Ockelford P et al. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomized, multicentre comparison. *Thromb Haemost* 1993; 70: 562-67.

- 109.--Hoeck JA, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ et al. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost* 1992; 67: 28-32.
- 110.--Turpie AGG, Gent M, Côte R et al. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 353-57.
- 111.--Bergqvist D, Kettunen K, Fredin H et al. Thromboprophylaxis in hip fracture patients, a prospective randomized comparative study between Org 10172 and dextran 70. *Surgery* 1991; 109: 617-22.
- 112.--Erikson BI, Kälebo P, Ekman S et al. Effective prevention of thromboembolic complications after total hip replacement with three different doses of recombinant hirudin, CGP 39393 (Revasc), Ciba, compared to unfractionated heparin. *Circulation* 1994; 90: 3066.
- 113.--Salzman EW, Harris WH. Prevention of venous thromboembolism in orthopaedic patients. *J Bone Joint Surg* 1976; 58A:921.
- 114.--Sikorski JM, Hampson WG, Staddon GE. The natural history and aetiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1981; 53B:171-77.
- 115.--Lozano F. Prevención de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes quirúrgicos. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1995; 8, Supl 2:19-27.

- 116.--Bergvist D, Mätzsch T, Jendteg S, Lindgren B, Persson U. The cost-effectiveness of prevention of post-operative thromboembolism. *Acta Chir Scand* 1990; 556 (suppl):36-41.
- 117.--Palés Argullós A. Torras Barba J. La profilaxis tromboembólica en traumatología. Ed Consulta. S.A. Barcelona 1992.
- 118.--Consenso de Windsor. Profilaxis primaria de la enfermedad tromboembólica venosa. Análisis y recomendaciones de la Reunión Europea de Consenso de Windsor (GB). *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1995; 8:40-43.
- 119.--Samama MM. Prévention de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev Prat* 1996; 46(10): 1245-53.
- 120.--The European Fraxiparin Study (EFS) Group. Comparación entre la heparina de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada en la prevención de la trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a cirugía abdominal. *Br J Surg (Ed esp)* 1989; Vol 1, nº 2:112-18.
- 121.--Verhaeghe R. Comparación de enoxaparina con la heparina no fraccionada en cirugía general. *Eur J Surg* 1994; 571:35.
- 122.--Haas S, Flosbach CW. Prevención del Tromboembolismo Post-Quirúrgico con Enoxaparina en Cirugía General: Un Estudio Multicéntrico Alemán. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1993; 19 (Suppl):1-10.

- 123.--Bergqvist D, et al. Heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) como profilaxis frente al tromboembolismo venoso después de una sustitución total de cadera. *N Engl J Med* 1996;335: 696-700.
- 124.--Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Riesgo de trombosis venosa profunda tras el alta hospitalaria en pacientes sometidos a sustitución total de cadera: comparación aleatorizada a doble ciego entre enoxaparina frente a placebo. *Lancet (Ed española)* 1996; 29: 292-97.
- 125.--Villardell M, Lima J, Villar M. Profilaxos de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos. *Rev Iberoamer tromb Hemostasia* 1995; 8: 33-39.
- 126.--Comité de Redacción de los Protocolos. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (I). Profilaxis y tratamiento de la trombosis y del tromboembolismo pulmonar. *Med Clin* 1994; 103:222-28.
- 127.--European Consensus Statement. Prevention of Venous Thromboembolism. *International Angiology* 1992; 11:151-59.
- 128.--Anderson FA, Wheeler HB, Golberg RJ, Hosmer DW, Focier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1660-64.
- 129.--Murray TS, Lorimer AR, Cox FC, Lawrie TDV. Leg-vein thrombosis following myocardial infarction. *Lancet* 1970:792-93.

- 130.--Nicolaides AN et al. Myocardial infarction and Deep-vein Thrombosis. *Br Med J* 1971; 1:432-34.
- 131.--Handley AJ, Emerson PA, Fleming PR. Heparin in the Prevention of Deep Vein Thrombosis after Myocardial Infarction. *Br Med J* 1972; 2: 436-38.
- 132.--Pitt A, Anderson ST, Habersberger P, et al. Low dose heparin in the prevention of deep-vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1980; 99:574-8.
- 133.--Emerson PA, Marks P. Preventing thromboembolism after myocardial infarction: effect of low-dose heparin or smoking. *Br Med J* 1977; 1: 18-20.
- 134.--Bouthier J. The Venous Thrombotic Risk in Nonsurgical Patients. *Drugs* 1996; 52 (suppl 7):16-29.
- 135.--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). *Haemostasis* 1996; 26(suppl 2): 49-56.
- 136.--Bosch X, Echanove I, San José JM, Cabadés A. Asistencia al paciente con infarto agudo de miocardio. En: *Normas de Actuación Clínica en Cardiología*. Sociedad Española de Cardiología. Madrid 1996: 132-49.
- 137.--Heras M, Pérez F, Roldán I, Iriarte JA. Indicaciones actuales de los antiagregantes y anticoagulantes en cardiología. En: *Normas de Actuación Clínica en Cardiología*. Sociedad Española de Cardiología. Madrid 1996:407-14.

- 138.--Marin E, Pajarón A, Sanz G, López L. Fibrinólisis en Cardiología. En: Normas de Actuación Clínica en Cardiología. Sociedad Española de Cardiología. Madrid 1996:155-63.
- 139.--Ferreira I, Tomás LL, Velasco JA. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. En: Normas de Actuación Clínica en Cardiología. Sociedad Española de Cardiología. Madrid 1996:359-62.
- 140.--Comité de redacción de los Protocolos. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica.(II) Prevención del embolismo de origen cardiaco. Med Clin 1994; 103: 267-70.
- 141.--Comité de redacción de los Protocolos. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. (III) Terapéutica antitrombótica en la enfermedad coronaria. Med Clin 1994; 103: 344-47.
- 142.--Sanz Romero G et al. Informe sobre el tratamiento trombolítico en cardiología. Revista Española de Cardiología 1993; 4: 698-710.
- 143.--Ryan et al. Management of acute myocardial infarction. JACC 1996; 28: 1328-1428.
- 144.--Kinasewitz GT. Thrombophebitis and pulmonary embolism in the elderly patient. Clin Chest Med 1993; 14: 523-36.
- 145.--Gómez E. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en atención primaria. Thrombus 1996; 2: 3-10.

- 146.--Levy Y, George J, Shoenfeld Y. The occurrence of thromboembolic events following airplane flights--"the economy class syndrome". *Isr J Med Sci* 1995; 31: 621-23.
- 147.--Carter C. The Natural History and Epidemiology of Venous Thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; XXXVI (6): 423-38.
- 148.--Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33:1184-1202.
- 149.--Donati MB. Cancer and Thrombosis. *Haemostasis* 1994, 24:128-31.
- 150.--Golberg RJ, Seneff M, Gore JM et al. Occult malignant neoplasms in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987; 147:251-53.
- 151.--Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-33.
- 152.--Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF et al. Venous thrombosis during pregnancy: Leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992; 97:519-20.
- 153.--Bergmann JF, Elkharrat D. Prevention of Venous Thromboembolic Risk in Non-Surgical Patients. *Haemostasis* 1996; 26(suppl 2): 16-23.
- 154.--Nicolaidis AN, Bergqvist D, Hull R et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines According to Scientific Evidence). *Int Angiol* 1997; 16: 3-38.



- 155.--Keller F, Flosbach CW and the PRIME study group. A randomised, multicentre double blind investigating the efficacy and safety of the low molecular weight heparin, enoxaparin, versus unfractionated heparin in the prevention of thromboembolism in immobilised medical patients. *Ann Hematol* 1994;68(suppl II): Abstract 788.
- 156.--Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A, Patwardhan NA. Physician Practices in the Prevention of Venous Thromboembolism. *Annals of Internal Medicine* 1991;115: 591-95.
- 157.--Keane MG, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Utilization of Venous Thromboembolism Prophylaxis in the Medical Intensive Care Unit. *Chest* 1994; 106: 13-14.
- 158.--Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 1995; 108(suppl 4): 312S-334S.
- 159.--Scala PJ, Thiollot M, Midavaine M et al. Deep Venous Thrombosis and Left Ventricular Thrombosis Prophylaxis by Low Molecular Weight Heparin in Acute Myocardial Infarction. *Haemostasis* 1990; 20: 368-69.
- 160.--The Venous Thromboembolism Study Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. Multicentre hospital drug utilization study on the prophylaxis of venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmac* 1994; 37: 255-59.

- 161.--Pérez JL. Tesis doctoral: "Estudio de utilización sobre la Profilaxis Tromboembólica. Evaluación de la intervención. Sevilla 1996.
- 162.--Alonso M, Aguirrezabal A, Ilardia R, Lacasa C. Utilización de heparina en un hospital general. *Farm Clin* 1989; 6: 172-186.
- 163.--Memoria anual del Área Hospitalaria Virgen Macarena de Sevilla año 1995.
- 164.--World Health Organization. International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death. Vol 1(9ª revisión). Ginebra: World Health Organization, 1977.
- 165.--Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Barcelona 1993. Ed Doyma.
- 166.--Burgos R, Chicharro JA, Bobenrieth M. Metodología de investigación y escritura científica en clínica. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública 1994.
- 167.--Argimon JM. Tratado de Epidemiología Clínica. Unidad de Epidemiología Clínica. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante 1995.
- 168.--Cabadés A, Marrugat J, Arós F, et al. Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. El estudio PRIAMHO. *Revista Española de Cardiología* 1996; 49: 393-404.

- 169.--Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A, Patwardhan A. Changing Clinical Practice. Prospective study of the impact of continuing medical education and quality assurance programs on use of prophylaxis for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 669-77.
- 170.--Cogo A, Bernardi E, Prandoni P et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 164-68.
- 171.--Silver D. An overview of venous thromboembolism prophylaxis. *Am J Surg* 1991; 161: 537-40.
- 172.--Wheeler HB. Diagnosis of deep vein thrombosis. *Am J Surg* 1985 (suppl); 150: 7-13.
- 173.--Monreal M, Ruiz J, Olazabal A, Arias A, Roca J. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. A systematic study. *Chest* 1992; 102: 677-81.
- 174.--Hoffman KN, Arcellus CI, Traverso JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: results of a survey among North American general surgeons. *Thromb Haemost* 1993; 69: 622.
- 175.--Turpie AG, Robinson JG, Doyle DJ, et al. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 320: 352-57.
- 176.--Ruano M. Tratamiento antitrombótico postrombólisis en el infarto agudo de miocardio agudo. *Med Intensiva* 1994; 18: 225-33.

- 177.--Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-68.
- 178.--Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al for the FRIC investigators. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 61-8.
- 179.--Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
- 180.--Turpie AG. Low-molecular-weight heparins and unstable angina. Current perspectives. *Haemostasis* 1997; 27 (suppl 1): 19-24.
- 181.--Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina or silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 313-18.
- 182.--The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.

- 183.--De Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, et al. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992; 67: 122-28.
- 184.--ISIS-2 Pilot Study Investigators. Randomized trial of high-dose intravenous streptokinase, of oral aspirin and of intravenous heparin in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987; 8: 634-42.
- 185.--Fox GN, Lisney MA. Use of deep venous thrombosis prophylaxis by family physicians. *J Am Board Fam Pract* 1992; 5: 396-73.

Carmen María Jimenez Legido  
Estudio de utilización de la profilaxis  
tromboembólica en pacientes con infarto  
agudo de miocardio

laude (5 votos) Sobresaliente cum  
25 junio 99

