

Profilaxis antitrombótica en viajes prolongados

Dr. José Manuel Ceresetto

Servicio de Hematología - Hospital Británico de Buenos Aires
e-mail: jceresetto@intramed.net.ar



SUPLEMENTO DE
LA REVISTA DE
LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 49-53
Diciembre, 2006

Por primera vez la prevención de trombosis venosa "en viajes prolongados" aparece en la última edición de las Guías de consenso antitrombótico de la ACCP³⁰, y esto no es casual. La prensa internacional y las demandas contra las líneas aéreas obligaron a la comunidad médica mundial a buscar recomendaciones sobre la profilaxis antitrombótica en esta situación particular.

El primer reporte de un evento trombotico venoso relacionado a un viaje fue publicado en 1954¹. Se trataba de un médico que luego de 14 hs de vuelo desde Boston a Caracas presenta una TVP. En el artículo original Homans dice "El éstasis prolongado impuesto por los vuelos en avión, viajes en auto y hasta por la asistencia al teatro es capaz de provocar en forma impredecible un evento trombotico en los miembros inferiores"¹. Hoy en día este tema ha tomado estado público gracias a una fuerte presión de los medios de prensa a tal punto que existe una página web (www.airhealth.org) donde se dan consejos sobre como litigar a las líneas aéreas en caso de sufrir una trombosis luego de un vuelo. Se calcula que son casi 20 millones de pasajeros con vuelos de más de 8 horas de duración por año y si consideramos la creciente tendencia en el mundo a aumentar el número de vuelos prolongados y que cada vez más la población añosa puede acceder a este medio de transporte veremos que el número de pasajeros potencialmente expuesto a una trombosis por un viaje prolongado finalmente sobrepasa a la población expuesta a una cirugía (clásicamente el paradigma de riesgo de trombosis)¹⁶.

Cómo definir a los viajes prolongados? Realmente debemos tener en cuenta a los viajes que no sean en avión? Por cuánto tiempo debemos considerar a

un evento trombotico como relacionado con un viaje? Si bien en los primeros trabajos se consideraba a cualquier viaje que dure más de 3-4 horas realizado en el último mes como potencialmente relacionado, a partir de las publicaciones de Lapostolle²⁴ y Belcaro²⁰ queda claramente establecido que el riesgo aumenta a partir de los 5000 km de vuelo y que solo deben considerarse de riesgo a los vuelos de más de 10 000 km (mayor a 8 hs de vuelo)³. En cuanto al tipo de viaje probablemente el riesgo sea menor en viajes por tierra que en vuelos por la presencia de factores especiales agregados como la hipoxia y la deshidratación presentes en los viajes por avión. Otro concepto para aclarar es que el nombre popular de "Síndrome de clase turista" acuñado en 1977 por Symington no se corresponde con la realidad, ya que la trombosis por éstasis también fue descrita en viajes prolongados en automóvil, tren, y hasta en barco⁴ y por otro lado el viajar en una categoría superior, como en primera clase, en los vuelos aerocomerciales no consiguió evitar los eventos tromboticos en 2 de 9 pacientes evaluados por Hughes².

¿Por qué los viajes prolongados, especialmente en avión, pueden desencadenar un evento trombotico venoso? Porque se alteran los tres factores considerados en la tríada de Virchow: el flujo sanguíneo, la pared vascular y los parámetros hemostáticos.

a) El flujo sanguíneo se hace más lento. Entre los factores que explican este menor flujo en el territorio venoso probablemente el permanecer inmóvil, sentado durante horas, sea el más relevante. Ya en 1940 Simpson describió durante los bombardeos alemanes a Londres un aumento de tromboembolismo de pulmón en la población que pasa-

ba la noche en un bunker³. Estudios en cabinas presurizadas demuestran que por el mero hecho de estar sentado durante una hora se reduce el flujo venoso en miembros inferiores y que luego de 8 horas se edematiza el pie por retención de líquidos. En otros estudios con venografías se demuestra que permanecer sentado reduce un 66% el flujo venoso en los miembros inferiores. Pero existen además, en los viajes prolongados, factores independientes que aumentan el éstasis como la hiperviscosidad que se duplica por fumar o la deshidratación por falta de ingesta de líquidos y la inmovilidad durante el viaje potenciada por el uso de hipnosedantes y de alcohol⁶.

b) Factores hematológicos, relacionados con la activación de la coagulación.

Existen factores de base como la trombofilia, que en algunos estudios llega a aumentar hasta 16 veces el riesgo de trombosis venosa asociada a vuelos prolongados¹⁶. Probablemente el factor adquirido más importante en los vuelos sea la hipoxemia durante 8 a 12 horas que tienen los pasajeros. Un vuelo comercial habitualmente mantiene la saturación de oxígeno en 90% (si el pasajero está despierto) pero esta desciende hasta el 80% si se duerme⁸. La hipoxia persistente favorece la liberación de sustancias vasodilatadoras y activa la coagulación⁹ aumentando los niveles de fibrinógeno, complejo Trombina-Antitrombina, Fragmento 1+2 de la Protrombina, Factor Von Willebrand y factor VIIa, además de activar a las plaquetas. Por otro lado existe una menor activación del sistema fibrinolítico y una brusca liberación de Eritropoyetina que llega a duplicar su valor con respecto al basal¹⁰.

c) Factores de la pared vascular, relacionados con la disfunción endotelial por hipoxia.

Otros factores considerados de alto riesgo para TVP a tener en cuenta son¹¹:

- Antecedente de trombosis venosa previa, presente en el 56% de los pacientes del LONFLIT²⁰.
- La presencia de enfermedad neoplásica activa.
- Trombofilia de alto riesgo (SAFL, déficit Antitrombina, trombofilias combinadas).
- Antecedente de cirugía mayor en el último mes²⁹.
- Inmovilidad por yeso o lesión en miembros inferiores como secuela de ACV.
- Obesidad (índice de masa corporal > 30).
- Insuficiencia cardíaca o respiratoria no compensada.

También debemos tener en cuenta a otros factores considerados habitualmente de riesgo y mucho

mas frecuentes en la "población sana" como el uso de anticonceptivos, la edad mayor a 60 años y las trombofilias de bajo riesgo como el Factor V Leiden o la mutación para la Protrombina 20210. Si bien hay algunos trabajos de caso control que reportan un aumento de riesgo de trombosis de hasta 15 veces¹⁶ no hay un consenso sobre su relevancia para generar un evento trombotico, por lo que en estos casos no tenemos aún evidencia científica sólida para tomar una conducta activa en profilaxis antitrombótica como recomendar suspender un tratamiento hormonal 6 semanas previo a un viaje¹⁸.

¿Cuál es la verdadera frecuencia de eventos tromboticos luego de un viaje prolongado en avión? No existe coincidencia entre los resultados de los estudios prospectivos (con evaluación de todos los pasajeros en forma sistemática mediante una ecografía venosa) y los registros de eventos sintomáticos documentados en aeropuertos y clínicas cercanos⁵. Por ejemplo en el aeropuerto de Heathrow en Londres en 3 años apenas 12 pasajeros fallecieron con diagnóstico de TEP. Estos registros no avalan que los vuelos sean un factor trascendente como riesgo de tromboembolismo fatal y de hecho tendríamos más posibilidades de morir fulminados por un rayo que por un TEP luego de un viaje en avión¹⁷. Por otro lado es bastante improbable que un pasajero en forma espontánea concorra a un hospital apenas llegado de un viaje en avión, especialmente si la única sintomatología es edema y dolor en la pantorrilla, con lo que podríamos estar evaluando la punta del iceberg si solo consideramos a los pasajeros internados por TEP. En esta línea se subscriben los estudios prospectivos donde se realizó una ecografía basal y otra luego de llegar de un vuelo prolongado en pasajeros asintomáticos y donde los resultados de trombosis, aunque en la mayoría se tratara de una trombosis distal, llegan a ser del 10%¹⁵.

1. ESTUDIOS PROSPECTIVOS

Son 8 estudios que evaluaron aproximadamente 4 000 pasajeros^{2, 3, 15, 19-21, 27}, pero con diferente metodología y distintos factores de riesgo lo que no los hace comparables. Esto explicaría porqué la incidencia de trombosis venosa fluctúa entre el 0% y 10%. Si consideramos solo a los pacientes de alto riesgo, es decir pacientes con antecedentes de TVP, cirugía reciente, obesos, pacientes con cáncer, inmovilidad, trombofilia conocida o territorio varicoso en miembros inferiores, la frecuencia es máxima, y 1 de cada 10 pasajeros tiene una trombosis diagnosticado por ecografía. Por el contrario, en el grupo de bajo riesgo la incidencia es menor al 1% en casi todos los estudios²⁷.

Otra diferencia metodológica es el momento en que se evalúa al paciente. En los estudios LONFLIT y BEST se realizaba el control de TVP al llegar al destino luego de un vuelo, en cambio en otros 3 estudios se esperaba el regreso al país de origen para dicha evaluación, con lo que la variable del tiempo transcurrido entre el viaje de ida y el de vuelta podría haber cambiado los resultados. Una tercera diferencia entre los estudios es el tiempo de seguimiento ya que a mayor seguimiento más posibilidades de detectar una trombosis por azar y no relacionada al vuelo. Así en 3 trabajos el control fue entre 1 y hasta 6 meses luego del viaje, pese a que la evidencia sugiere que la presencia de trombosis ocurre en las 2 semanas posteriores al viaje²⁶. Finalmente otra diferencia es cómo se diagnostica la trombosis venosa. En ninguno de los trabajos los eventos tromboticos fueron sintomáticos sino más bien se detectaron con una ecografía en el territorio distal a la vena poplítea. Esto hace que pierda valor el control previo al viaje ya que la ecografía, por su baja sensibilidad, no es un buen método de detección temprana para la trombosis distal asintomática. Por lo tanto existiría la posibilidad de que algunos pacientes ya presentaran la trombosis al momento de embarcar. De hecho un estudio reciente, con autopsias en 14 pacientes con TEP fatal luego de un vuelo determinó que la formación del trombo en un tercio de los casos fue *previa* al vuelo en avión. Además el hecho de que no sepamos cuál es la historia natural de la "trombosis asintomática distal" diagnosticada inmediatamente después un viaje sin duda le quita trascendencia clínica a estos estudios prospectivos. Probablemente no se requiera la misma conducta terapéutica que con los eventos sintomáticos proximales a la vena poplítea. En conclusión si bien la incidencia de trombosis subclínica es alta, de hasta el 10%, especialmente en la población con factores de riesgo, los eventos sintomáticos son muy escasos, del orden del 0.3 al 0,9%^{11,27}.

2. ESTUDIOS DE COHORTE

He aquí los resultados en pasajeros que se presentaron con un TEP sintomático como una consulta de urgencia luego de un vuelo. Muchos de estos estudios se realizaron en centros de asistencia cercanos a aeropuertos internacionales (2 en París²⁴, 1 en Madrid¹² y otro en Carolina del Norte²⁸) y muestran una incidencia muy baja, menor a 0.5 casos por millón de pasajeros y una relación estrecha con lo prolongado del viaje, siendo el riesgo a partir de las 8 horas de vuelo mucho mayor⁶.

3. ESTUDIOS DE CASO/CONTROL

Aquí los resultados son muy dispares por la forma en que se evaluaron, por ejemplo Ferrari¹³ documentó 4 veces más riesgo en 168 pacientes con TVP pero su grupo control fue inadecuado. Otros estudios como el de Kraaijenhagen¹⁴ o el de Ten Wolde²⁵ no muestran relación con los viajes prolongados pero la definición de viaje se tomaba a partir de las 3 horas y menos de 10% de los pacientes viajaron en avión⁷.

En general en la mayoría de los trabajos de caso/control con viajes prolongados en avión se documentó un aumento del riesgo de trombosis venosa por 2 o por 3 luego del viaje^{11, 15, 16, 25}.

MEDIDAS GENERALES

Para disminuir el riesgo de trombosis venosa en vuelos prolongados se sugiere en el último consenso del ACCP y en aerolíneas comerciales (Grado 1C)^{3,30}:

1. Posponer el vuelo al menos un mes luego de una cirugía mayor de alto riesgo trombotico.
2. Hacer ejercicios de flexo-extensión y rotación del tobillo durante el vuelo. No es necesario caminar en el avión ya que no se ha demostrado que sea beneficioso, y por el contrario aumentaría mucho el riesgo de accidentes por turbulencias imprevistas durante el vuelo.
3. No poner equipaje de mano bajo el asiento delantero.
4. Evitar la deshidratación: abundante ingesta de líquidos (1 vaso cada 2 horas), evitar la ingesta de alcohol y los "snacks" salados.
5. Evitar la sedación con fármacos.
6. Evitar ropas ceñidas en la pantorrilla o el tobillo.
7. ¿Legislar para que las aerolíneas aumenten el espacio entre los asientos? No está claro que esta medida sea necesaria ya que ocurren eventos tromboticos aún en primera clase, donde el espacio no parece ser el problema¹⁷.

PROFILAXIS ACTIVA PREVIA A VIAJES PROLONGADOS

En cuanto al tratamiento de profilaxis antitrombótica solo hay 2 métodos evaluados en trabajos randomizados y controlados para considerar.

- a. Medias elásticas compresivas graduadas: Es el método más estudiado (3 estudios^{22, 21}, 1269 pacientes). Las medias deben tener una presión de entre 15 y 30 mmHg en el tobillo y llegar hasta la pantorrilla. Fueron muy efectivas en reducir la trombosis distal asintomática y apenas 2 de 1269 casos presentaron una trombosis (con una reducción de entre 6 a 18 veces menor riesgo). Tienen

la desventaja de ser poco toleradas y de estar contraindicadas en pacientes con enfermedad vascular periférica. Además existen reportes de hasta un 3% de tromboflebitis superficial por el uso de las medias. No tenemos evidencia de su efectividad en profilaxis de trombosis sintomática proximal o en el TEP (Grado 2B)³⁰.

- b. Las heparinas de bajo peso molecular: Curiosamente el método más utilizado en la práctica para profilaxis antitrombótica es el menos evaluado y apenas llega a 186 pacientes estudiados. Solo hay dos trabajos publicados, el estudio LONFLIT³¹ donde se compara enoxaparina 1 mg/kg dosis contra aspirina 400 mg y controles y el estudio de Belcaro²⁷ con 102 pasajeros donde se administró 40 mg de enoxaparina en dosis fija. En ambos estudios la efectividad fue muy alta reduciendo la trombosis de 3.6% y 6% a 0% con la heparina, sin embargo nuevamente la mayoría de los eventos fueron subclínicos y distales con lo que no sabemos su verdadera trascendencia. (Grado 2B)³⁰.
- c. El uso de Aspirina 400 mg por día durante 3 días, no solo no fue efectivo en la profilaxis de TVP sino que aumentó en un 13% los síntomas de irritación gástrica por lo que el consenso del ACCP del año 2004 recomienda NO UTILIZARLA (Grado 1B)³⁰. Un agente profibrinolítico, la pinocinasa, fue evaluado en otro estudio en 204 pasajeros con buenos resultados (4.8% de TVP en controles vs 0% con la droga) pero todos los eventos fueron distales y como hallazgo de la ecografía en pacientes asintomáticos²⁷. Además esta droga no se encuentra disponible en nuestro medio.

CONCLUSIONES

La asociación entre trombosis venosa y viajes prolongados es real pero débil y fundamentalmente relacionada con viajes en avión de más de 8 horas de duración y en pasajeros con factores de riesgo claros de enfermedad tromboembólica venosa. La presencia de una trombosis distal asintomática puede detectarse con una ecografía en hasta el 5% de los casos, pero no conocemos la trascendencia clínica de estos eventos que muy probablemente se resuelvan espontáneamente. Apenas 0.5% de los pasajeros con riesgo desarrollará una trombosis sintomática y menos de 0.5 por millón de pasajeros hará un TEP fatal. La recomendación actual en la población sin factores de riesgo que hará un viaje en avión mayor a 8 horas es únicamente mantener una adecuada hidratación y realizar ejercicios de flexo-extensión, junto con otras medidas generales, pero no realizar una profilaxis farmacológica activa. Por el contrario se debe considerar algún tipo de profilaxis para los pa-

sajeros con factores claros de riesgo como el antecedente de trombosis venosa, cáncer activo, cirugía mayor en el último mes, inmovilidad o injuria de los miembros inferiores, insuficiencia cardíaca o respiratoria no compensada, trombofilia de alto riesgo, y obesidad. No está clara la trascendencia que tendrían otros factores de riesgo más frecuentes pero menos potentes como la edad mayor a 75 años, el antecedente familiar de trombosis, la varicopatía en miembros inferiores las trombofilias de bajo riesgo y el tratamiento hormonal con anticonceptivos o el embarazo. La profilaxis recomendada en los casos de alto riesgo es, o bien las medias elásticas compresivas graduadas con 15-30 mm Hg de presión en tobillos, o una heparina de bajo peso molecular en dosis intermedia (>3800 UAXa). Aparentemente la aspirina, como único agente, no tiene lugar en la profilaxis antitrombótica para viajes prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

- Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *NEJM* 1954; 250: 148-9.
- Hughes G y col. Frequency of venous thromboembolism in low to moderate risk long distance air travellers: The New Zealand Air Travellers Thrombosis (NZATT) study *Lancet* 2003; 362: 2039-44.
- Gallus A, Goghlan D. Travel and venous thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 372-78.
- Egermayer P. The "Economy class syndrome". *Chest* 2001; 120: 1047-48.
- Geroulakos G. The risk of venous thromboembolism from air travel. *BMJ* 2001; 322: 188.
- Giangrande P. Air travel and thrombosis *Br J Hematol* 2002; 117: 509-12.
- Kesteven P. Traveler's thrombosis. *Chest* 1999; 115: 440-4.
- Hudkinson P, Hunt B, Parmar K, Ernisting J. Is mild normobaric hypoxia a risk factor for venous thromboembolism? *J Thromb Hemost* 2003; 1: 2131-3.
- Bendz B y col. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet* 2000; 356: 1657-58.
- Gunga H y col. Erythropoietin production during flights with pressurised aircrafts. *Lancet* 1996; 348: 416.
- Arya R, Barnes J, Cohen AT. Long haul flights and deep vein thrombosis: a significant risk only when additional factors are also present. *Br J Hematol* 2002; 116: 653-54.
- Perez-Rodriguez E y col. Incidence of air travel related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Int Med* 2003; 163: 2766-70.
- Ferrari E y col. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Chest* 1999; 115: 440-44.
- Kraaijenhagen R, Buller H y col. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 2000; 356: 1492-93.
- Schwarz T y col. Venous thrombosis after long-haul flights. *Arch Int Med* 2003; 163: 2759-64.
- Martinelli I, Mannucci M, y col. Risk of venous thromboembolism after air travel. *Arch Int Med* 2003; 163: 2771-74.
- Hirsh J, O'Donnell M. Venous thromboembolism after long flights: are airlines to blame? *Lancet* 2001; 357: 1461-62.
- Rege K y col. Risk factors and thrombosis after airline flight. *Thromb Hemost* 1999; 81: 995-96.

19. Scurr J, Machin S y col. Frequency and prevention of symptomless deep vein thrombosis in long-haul flights: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1485-89.
20. Belcaro G y col. Venous thrombosis from air travel. LONFLIT. *Angiology* 2002; 53: 1-6.
21. Cesarone R, Belcaro G y col. Venous thrombosis from air travel. The LONFLIT 3 study. *Angiology* 2002; 53: 1-6.
22. Belcaro G, Cesarone M y col. Prevention of edema, flight microangiopathy and venous thrombosis in long flights with elastic stockings. *Angiology* 2002; 53: 635-45.
23. Cesarone M, Belcaro G. The LONFLIT 4 : Concord deep vein thrombosis and edema study. Prevention with travel stockings. *Angiology* 2003; 54: 143-54.
24. Lapostolle F y col. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *NEJM* 2001; 345: 779-83.
25. Ten Wolde M, Buller H, y col. Travel and the risk of symptomatic venous thromboembolism. *Thromb Hemost* 2003; 89: 499-505.
26. Kelman C y col. Deep vein thrombosis and air travel. Record linkage study. *Br M Journ* 2003; 327: 1072-75.
27. Chee Y, Watson H. Air travel and thrombosis. *Br J Hematol* 2005; 130: 671-80.
28. Kline y col. Fatal pulmonary embolism immediately after transatlantic air travel to the United States: less than one in a million. *Th Hemost* 2002; 87: 342.
29. Gajic O y col. Long-haul air travel before mayor surgery: a prescription for thromboembolism? *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 728-31.
30. Geerts W y col. Prevention of venous thromboembolism: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 374S-375S.