

# Profilaxis del tromboembolismo en pacientes clínicos

Dr. Hugo Ferro

Consultorios Hematológicos. Clínica y Maternidad Suizo Argentina  
e-mail: hhferro@fullzero.com.ar



SUPLEMENTO DE  
LA REVISTA DE  
LA SOCIEDAD  
ARGENTINA DE  
HEMATOLOGIA

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 7-9  
Diciembre, 2006

El tromboembolismo de pulmón (TEP) permanece como una causa importante de mortalidad hospitalaria, el 10% de las muertes es debido al mismo. Los impresionantes avances en la profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con patología quirúrgica no parecen haberse repetido en forma semejante en pacientes con patología médica, ya que de 70 a 80% de las muertes por TEP ocurren en este grupo de pacientes.

## IMPORTANCIA REAL DEL PROBLEMA DE LA TROMBOSIS EN PACIENTES CLÍNICOS

De los enfermos incluidos en los tres ensayos clínicos de profilaxis más importantes, un 3.4 a 6.6% presentaron trombosis venosa profunda (TVP) proximal o sintomática.

El registro español RIETE<sup>1</sup>, comparó poblaciones clínicas con poblaciones quirúrgicas y los resultados obtenidos, muestran de manera interesante, que los pacientes clínicos tienen diferencias sustanciales con los quirúrgicos

	Clínicos	Quirúrgicos
Edad	>	<
Mortalidad	24.1%	7.9%
Sangrado >	5.8%	2.0%
TEP Fatal	3.6%	0.9%
Recurrencia	3.3%	2.8%
Profilaxis	28%	67%

Otro registro interesante es el DVT-FREE<sup>2</sup>, donde se evaluó mediante ultrasonido en 5448 pacientes la incidencia de uso de profilaxis, nuevamente los pacientes clínicos estuvieron en clara desventajas con los quirúrgicos, sólo el 22.2% recibieron profilaxis contra el 46.9% de los quirúrgicos.

Varios investigadores confirmaron la subutilización de prevención en diversos hospitales, informando cifras que variaron del 20% al 40%.

## DATOS OBTENIDOS DE LOS PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS

Los pacientes incluidos en ensayos clínicos tenían en común una estratificación del riesgo basada en diversos factores:

Los criterios de inclusión en los estudios MEDENOX<sup>3</sup>, PREVENT<sup>4</sup> y ARTEMIS<sup>5</sup> se basaron en 3 aspectos en común:

1. Edad mayor de 40 años
2. Estadía hospitalaria mayor de 4 a 6 días con alguno de los siguientes factores de riesgo asociado:

- Infección
- Enfermedad reumática aguda
- Enfermedad inflamatoria intestinal

Más algún factor de riesgo de los siguientes:

- Edad mayor a 75 años
- Cáncer
- TEV previo
- Obesidad
- Várices
- Terapia hormonal
- Fallo cardíaco crónico
- Fallo respiratorio crónico

3. Reposo por más de 3 días  
Insuficiencia cardiaca congestiva  
Patología respiratoria aguda

### CRITERIOS DE EVALUACIÓN EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Medenox	Prevent	Artemis
Método de evaluación		
Día 14 TEV TVP dist-prox Venografía TEV sintomático TEP fatal	Día 21 TEV TVP TEP sintomático TEV sintomático Muerte súbita	Día 14 TEV TVP dist-prox Venografía TEV sintomático TEP fatal
Eventos		
Enoxaparina 5.5% Placebo 15.9%	Dalteparina 2.77% Placebo 4.96%	Fondaparinux: 5.6% Placebo 10.5%

### HEPARINA NO FRACCIONADA COMPARADA CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Resultados que demuestran eficacia similar fueron obtenidos en dos estudios:

#### THE PRINCE<sup>6</sup>:

Evaluó pacientes con patología respiratoria severa, el grupo heparina no fraccionada tuvo 10.4% de eventos, mientras que enoxaparina 8.4% (NS).

#### THE PRIME<sup>7</sup>:

Incluyó pacientes mayores de 18 años, con factores de riesgo habituales e inmovilización de al menos 50% del tiempo de reposo en cama. Los pacientes asignados a heparina no fraccionada tuvieron 1.4% de eventos comparado con 0.2% en el grupo asignado a enoxaparina (NS).

### PROFILAXIS EXTENDIDA EN PACIENTES CLÍNICOS

Un aspecto no resuelto es cuánto debe durar la profilaxis. A tal fin, se esperan resultados de un ensayo de profilaxis extendida (EXCLAIM).

En dicho ensayo se están incluyendo pacientes mayores de 40 años, inmovilizados recientemente, en quienes se espera que permanezcan en reposo al menos 5 días y presenten algún factor de riesgo. Luego de una profilaxis estándar durante 10 días, un grupo placebo será comparado con un grupo tratado con enoxaparina durante 28 días.

### PROFILAXIS EN PACIENTES CON CÁNCER

Factores de riesgo específicos en cáncer:

Quimioterapia

Catéteres centrales

Hormonoterapia

Estudios de prevención en cirugía

ENOXACAN<sup>8</sup>:

Comparó heparina no fraccionada 5000 UI cada 8 hs. con enoxaparina, la eficacia de ambos tratamientos fue similar. Datos semejantes fueron obtenidos por el Grupo Canadiense de Cirugía Colorrectal.

El estudio ENOXACAN II, comparó la profilaxis prolongada post operatoria, demostrando mayor eficacia de enoxaparina contra placebo luego de diez días de profilaxis estándar.

### ESTUDIOS DE PREVENCIÓN EN PACIENTES NO QUIRÚRGICOS

El único estudio es el de Levine<sup>9</sup>, quien utilizó warfarina en cáncer de mama avanzado, si bien los resultados fueron favorables al grupo tratado, el tratamiento no se ha impuesto por temor a sangrados.

En el estudio FAMOUS, diseñado para evaluar si Dalteparina tiene algún efecto en la supervivencia de pacientes con cáncer, se observaron trombosis en el 2.4% de los pacientes tratados contra el 3.3% del grupo placebo.

No se recomienda actualmente profilaxis en pacientes con catéteres centrales.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, Suarez C, Otero R; RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2004; 2 (11): 1892-8.
2. Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ; DVT FREE Steering Committee. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thromb Haemost* 2005; 93 (3): 494-8.
3. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG; MEDENOX Study. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004; 164(9): 963-8.
4. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110(7): 874-9.
5. Cohen AT, Gallus AS, Lassen MR, et al. Fondaparinux vs placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (ARTEMIS). The XIX Congress of the International Society on Thromb Haemost; July 12-18, 2003; Birmingham, UK. **Abstract P2406.**

6. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW; THE-PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145 (4): 614-21.
7. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, Dietrich-Neto F; ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002 Mar 28; 346 (13): 975-80.
8. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, Samosh M, Bramwell V, Pritchard KI, Stewart D, et al. Double-blind randomized trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*. 1994; 343 (8902): 886-9.