

## PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO, SÍ PERO...

JORGE D. KORIN, JULIO C. SANCHEZ AVALOS

*Consultorios de Estudios Hematológicos, Buenos Aires*

**Resumen** La prevención del tromboembolismo venoso (TEV) puede efectuarse por medios mecánicos (compresión neumática intermitente y medias de compresión graduada) y por medios farmacológicas (heparina no fraccionada en dosis bajas, heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales, etc.). Numerosos trabajos efectuados en los últimos años han demostrado la efectividad de la prevención farmacológica del TEV en pacientes con diversas condiciones clínicas (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, neumopatías, etc.) y quirúrgicas (cirugía mayor prolongada y/o pacientes mayores de 40 años). Se discuten los diversos parámetros útiles para evaluar los resultados de la profilaxis, los métodos para adecuar la profilaxis en los pacientes, el momento aconsejable para su iniciación y su duración, el costo aproximado de este tratamiento, sus efectos secundarios y cual es la efectividad de la profilaxis en diferentes patologías. A pesar de las claras evidencias del beneficio de la prevención del TEV, aun existe en nuestro medio poco entusiasmo en su utilización en la práctica clínico-quirúrgica.

La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) complican a una gran variedad de pacientes internados por causas clínicas y quirúrgicas. En los últimos años, además, se observa un progresivo incremento de los casos producidos en pacientes ambulatorios, en virtud de la tendencia creciente a evitar las hospitalizaciones, disminuir los días de internación, a mejores técnicas de rehabilitación kinésicas, y a los avances terapéuticos logrados en patologías como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica y neoplasias. En algunos países europeos, se está observando un cambio en el perfil epidemiológico de los pacientes con tromboembolismo venoso, apreciándose una mayor prevalencia relativa, comparada con series de años anteriores, en pacientes más jóvenes y con menores factores de riesgo o condiciones predisponentes. Esto probablemente se deba a la disminución de los casos en los grupos de alto

riesgo por haberse adoptado medidas de profilaxis. La situación parece ser diferente en EE.UU. donde aún sólo un número escaso de cirujanos adopta métodos de profilaxis para sus pacientes (33% con variaciones entre el 9% en hospitales no universitarios y 56% en los centros con actividad docente)<sup>1</sup>.

El estudio PIOPED<sup>9</sup> permite observar las características de la población de pacientes con TEP en EE.UU. y la evolución con los recursos terapéuticos actuales. (Tabla 1)

Otra referencia interesante y reciente, correlacionando hallazgos de autopsias con sospecha clínica previa de TEP,<sup>35</sup> demuestra que los síntomas clásicos de disnea, dolor torácico y hemoptisis, estuvieron presentes en sólo el 59, 17 y 3% respectivamente de los pacientes y que se emplearon medidas de profilaxis en el 46% de los enfermos con TEP fatal, en los que el diagnóstico correcto pre-mortem fue del 32%.

No hay disponibles similares estadísticas en nuestro país, pero a pesar de la abundante bibliografía concordante y de la disponibilidad de varios métodos farmacológicos de profilaxis y del advenimiento en los últimos 5 años de varias heparinas de bajo peso molecular (HBPM), no se

-----  
 Recibido: 11-VIII-1995

Aceptado: 21-II-1996

**Dirección postal:** Dr. Jorge D. Korin, Consultorios de Estudios Hematológicos, Avda. Córdoba 3515, 1188 Buenos Aires, Argentina

TABLA 1.— *Curso clínico del TEP en los 90. 375 pacientes tratados en 12 meses en Hospital Gral, parte del Estudio PIOPED (27% de 1487 con sospecha diagnóstica)*

	%
Edad mayor de 60	56
Neoplásicos	18
Cirugía previa (3 meses)	41
Mortalidad por TEP tratado	2,5
Recurrencia clínica	8,3
Mortalidad de los recurrentes durante el seguimiento	45
Mortalidad a los 12 meses	23,8
Causas de muerte: cáncer	34,7
infección	22,1
insuf. card.	16,8
Otros tratamientos:	
Interrupción de v. cava inf.	10
Tratamiento trombolítico	6

Carson et al. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.

advierte un empleo entusiasta en la práctica clínico-quirúrgica diaria.

Esta disociación entre la teoría y la acción, por supuesto no exclusiva de este tópico, persiste a pesar de excelentes revisiones recientes<sup>2, 3</sup> y de consenso de expertos<sup>4</sup> del American College of Chest Physicians.

Hace 8 años, en «Adelantos en Medicina» de esta revista se publicó una puesta al día sobre el tema<sup>5</sup>. Es el propósito de esta revisión una actualización sobre la base de las preguntas que habitualmente plantean los clínicos y cirujanos durante las consultas médicas.

1) *¿Por qué es necesaria la profilaxis?*

El tromboembolismo venoso (TEV) continúa siendo una patología de expresión clínica silente y de diagnóstico poco confiable en base a signos y síntomas e inclusive a métodos complementarios. (Tabla 2)

La alternativa a realizar profilaxis sería confiar en la detección precoz mediante vigilancia intensiva en los grupos de riesgo, a través de la realización periódica a intervalos fijos de estudios no invasivos como pletismografía de impedancia, (PGI), eco-doppler venoso (EDV) o captación de

TABLA 2.— *Dificultad diagnóstica del TEP*

	Pacientes	Confirmación
Estudio PIOPED (1991)	891	29%
Karwinski et al (1989)		
21.529 necropsias		
incidencia		10,5% (1980-4)

fibrinógeno marcado (*fibrinogen uptake test* (FUT)). Algunos estudios de costo-efectividad demuestran que esta segunda conducta sólo incrementa los costos e inclusive es menos apta para salvar vidas por TEP fatal que el adoptar medidas masivas de profilaxis, limitando los estudios complementarios para los pacientes con presunción clínica de fallo de profilaxis.

Por otra parte, la incidencia de TEV no ha decrecido. Constituye el 12% de las causas de mortalidad hospitalaria en algunas series y es la más prevenible de ellas.

La frecuencia de TEP en la población adulta se mantiene en aproximadamente 50 casos/100.000 habitantes/año. Dos estudios recientes demuestran que esa frecuencia es paralela a la edad. En población pediátrica, el Registro Canadiense comunica una incidencia de 0,7 casos/100.000 habitantes/año, llamando la atención la alta frecuencia de casos en menores de un año con trombosis venosa de miembros superiores por el empleo de líneas venosas centrales. La mortalidad por TEP en este grupo pediátrico fue del 2,2%, con 17% de recurrencias y 20% de síndrome postflebitico (SPF)<sup>6</sup>.

En edad avanzada, una reciente comunicación muestra una incidencia de TVP y TEP de 180 y 150 casos/100.000 habitantes/año para el grupo etario de 65 a 69 años que aumenta a 310 y 280 casos respectivamente en edades entre 85 y 89 años<sup>7</sup>. Teniendo en cuenta la enorme cantidad de casos sin clínica, estos datos deben corresponder sólo a una pequeña punta del iceberg de la enfermedad tromboembólica. De todos modos estas cifras son útiles para diseñar protocolos de profilaxis adaptados a las distintas edades y a los factores predisponentes más prevalentes para cada edad.

Pese a los avances terapéuticos, en parte por la gravedad de las condiciones predisponentes, la mortalidad hospitalaria actual por TEP reconoci-

do y tratado es del 21% y por TVP del 3%. La recurrencia futura de TEP es del 8% al primer año, y de 14% de TVP a 5 años, con una incidencia de SPF del 16% y de úlcera venosa del 8%. Estas cifras revelan la magnitud epidemio-lógica del tromboembolismo venoso.

Debe recordarse además que una parte sustancial de la mortalidad por TEP ocurre en los primeros 30 minutos, sin dar lugar a medidas de reanimación específicas como trombolisis o embolectomía, por lo que estas muertes sólo pueden evitarse por profilaxis antitrombótica.

2) *¿Cuáles son los métodos para profilaxis?  
¿Cómo actúan?*

Los métodos son 1) *Farmacológicos*: heparina no fraccionada en bajas dosis (LDH) sola o asociada a dihidroergotamina (DHE), heparinas de bajo peso molecular (LMWH), anticoagulantes orales (OA), dextranos y aspirina entre los evaluados en mayor número de estudios clínicos y 2) *Mecánicos*: compresión neumática intermitente (CNI) y medias de compresión graduada (MCG). De los elementos que componen la tríada de Virchow, los primeros actúan fundamentalmente reduciendo la 'hipercoagulabilidad' sanguínea (o con vocabulario más apropiado, interfiriendo la generación de trombina intravascular). Los mecanismos implican la potenciación de AT III endógena (LDH y LMWH), liberación del «pool» endotelial de inhibidor de la vía del factor tisular (LDH y LMWH), interferencia en la generación de los complejos activadores de factores Xa y IIa (OA), alteración de las cualidades reológicas del trombo fibrinoso (Dextrán) y disminución de la agregación plaquetaria (aspirina). Los métodos mecánicos combaten el estasis venoso, si bien se han descrito también efectos profibrinolíticos producidos por su empleo.

3) *¿Cómo se verifica clínicamente su efecto profiláctico?*

En los ensayos clínicos los puntos finales son la comprobación objetiva de TVP por FUT, PGI, EDV o Flebografía Convencional (FC) y de TEP por centellografía pulmonar de ventilación-perfusión (CPVQ) o en demostración por autopsias<sup>8, 9</sup>. Numerosos trabajos han demostrado la sensibilidad y especificidad de estas técnicas diagnósticas

en sujetos sintomáticos y asintomáticos en cirugía general y ortopédica. En la práctica diaria, los eventos clínicamente demostrables pese a profilaxis se basan en el examen semiológico de los pacientes. Debe aceptarse que un número relativamente importante de enfermos sometidos a profilaxis tienen eventos subclínicos de TEV que no constituyen motivo de consulta ni provocan cambios de actitud terapéutica. Por ello, recientemente se ha dado validez a la publicación de estudios multicéntricos con parámetros insensibles (solamente eventos clínicos) al considerar a ellos prueba suficiente de la existencia de un TEV cuando se evalúa un alto número de pacientes<sup>10</sup>.

4) *¿Todos los pacientes deben recibir la misma profilaxis?*

Desde un punto de vista teórico, la profilaxis debería ejercer un efecto anti-trombótico óptimo con el menor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Esto sugiere que la adaptación de la dosis a cada caso individual sería deseable. Por otra parte, no se ha demostrado que el efecto biológico de la profilaxis sea medible por una prueba de laboratorio determinada y es evidente que para extender la profilaxis al mayor número posible de pacientes es conveniente prescindir de exámenes de laboratorio que controlen la misma. Entre estos dos polos de pensamiento ha oscilado la filosofía de la profilaxis de TEV, dividiéndose los métodos farmacológicos entre aquéllos que emplean dosis fijas de LDH<sup>11</sup>, LMWH<sup>12</sup>, OA<sup>13</sup> o ajustadas a la prolongación del KPTT (LDH)<sup>14</sup>, INR o equivalente (OA)<sup>15</sup>, Anti Xa<sup>16</sup> o Anti IIa por métodos cromogénicos o por Heptest<sup>17</sup> (LMWH).

Debido a la dificultad en encontrar una correlación estricta entre un test biológico y efectividad profiláctica, se han empleado otros métodos de adaptación dependientes de parámetros más sencillos, como el peso corporal y la categoría de riesgo trombótico. Así, en un estudio se ha suministrado una LMWH en base al peso en dosis escalonadas de acuerdo a la lejanía del acto quirúrgico y se ha hallado mayor efectividad profiláctica que el empleo de LDH en dosis ajustadas por el KPTT<sup>18</sup>. Finalmente, algunos autores proponen la opción de duplicar las dosis convencionales de profilaxis con LMWH en pacientes con alto riesgo trombótico según las categorías de riesgo sugeridas por el European Consensus

Statement<sup>19</sup>, que abarcan pacientes mayores de 40 años, con antecedentes de TEV, sometidos a cirugía general y a pacientes de cualquier edad con operaciones de cirugía abdominal o pelviana por neoplasias o con cirugía ortopédica mayor en miembros inferiores (riesgo de TVP mayor del 40% y de TEP fatal mayor del 1%).

El empleo de dosis fijas o adaptadas dependerá fundamentalmente de los recursos de laboratorio que se dispongan y de la cantidad de pacientes a supervisar, teniendo como premisa que la complejidad del método de ajuste no debe disuadir la utilización de la profilaxis.

#### 5) *¿Qué pacientes requieren profilaxis?*

La profilaxis debe indicarse en pacientes con condiciones clínicas o quirúrgicas susceptibles de provocar TEV. Entre las primeras, las más evaluadas han sido pacientes internados en unidades de terapia intensiva por infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos y neumopatías. Entre las segundas deben incluirse los pacientes con cirugías de riesgo moderado (cirugías mayores de 1 hora de duración y/o pacientes de más de 40 años). Ambos grupos anteriores tienen una frecuencia estimada de TVP del 25% y de TEP fatal cercano al 1%. Desde ya, la profilaxis debe especialmente considerarse en el grupo quirúrgico de alto riesgo anteriormente especificado, así como también en el grupo de riesgo moderado.

Dada la alta incidencia en la población general del defecto de «hipercoagulabilidad primaria» conocido como «Resistencia a la Proteína C activada» (mutación del factor V) y que se relaciona con TEV en pacientes de cualquier edad cuando se asocia otro factor de riesgo, es probable que en el futuro, la detección de ese defecto sea otro parámetro para indicar profilaxis<sup>20</sup>.

#### 6) *¿En qué momento respecto de la cirugía debe comenzar la profilaxis?*

La mayoría de los ensayos clínicos con LDH y LMWH han empleado la primera dosis en forma arbitraria 2 o 12 horas antes del procedimiento quirúrgico. La renuencia de algunos grupos quirúrgicos para la dosis preoperatoria ha llevado en algunos protocolos a emplear la primera dosis en las primeras 12 horas del postoperatorio.

No existen estudios controlados tendientes a contestar esta pregunta en particular, con la excepción de un trabajo alemán multicéntrico ya citado<sup>10</sup> en el que se empleó la misma dosis de 20 mg de Enoxaparine 2 y 12 horas antes de cirugía en dos grupos, demostrándose igual efectividad con parámetros clínicos de seguimiento. Respecto de la utilidad del comienzo recién en el postoperatorio, está validada por un estudio canadiense<sup>21</sup>. Sin embargo conviene señalar que para lograr igual efectividad que cuando se emplea la profilaxis desde el preoperatorio<sup>22</sup> se requiere duplicar la dosis o emplear dos aplicaciones subcutáneas de la droga por día. De cualquier modo y como regla general, puede decirse que es preferible la profilaxis postoperatoria a la falta de la misma. Para la profilaxis con dicu-marínicos, existe un estudio en cirugía general que demuestra marcado aumento de TVP cuando se comienza la profilaxis a los dos días del postoperatorio (30%) respecto a realizarlo desde 2 días antes de la cirugía (2,1%)<sup>23</sup>. Sin embargo, por la latencia de acción de los OA la profilaxis comienza entre 1 y 14 días antes de la cirugía en casi todos los ensayos clínicos con estos agentes.

Un caso de especial relevancia es el de la fractura de cadera. En estos pacientes, la injuria inicial comienza antes de la cirugía y algunos trabajos en los que se realizó flebografía prequirúrgica demuestran TVP en el 10% de los enfermos<sup>24</sup>. Es por lo tanto importante comenzar la profilaxis en ellos ni bien se internan.

#### 7) *¿Hasta cuándo debe continuar la profilaxis?*

La mayoría de los estudios clínicos randomizados tienen un tiempo fijo de terminación con la realización de un test objetivo para la determinación de TEV generalmente entre los 7 o a lo sumo 14 días de la cirugía. Esto no significa que todos los pacientes deban realizar profilaxis sólo durante ese período. Especialmente en cirugía ortopédica los pacientes de edad avanzada suelen permanecer luego del alta hospitalaria varias semanas guardando reposo o movilizándose solamente durante las cortas visitas de sus kinesiólogos.

Debe recordarse que el 23% de las TVP en ortopedia ocurren luego del 7º día y que el 25% de los TEP ocurren entre los días 15 y 30 y todavía un 15% más sucede luego del mes de la cirugía. La profilaxis debe extenderse pues hasta la

movilización completa de los pacientes, con el mismo agente inicial o cambiando, si es necesario a agentes mas apropiados para empleo prolongado ambulatorio, como LMWH o OA. El grupo de pacientes que más se beneficia de esta profilaxis extendida es aquél de alto riesgo con previsible falta de movilización luego del alta: cirugías ortopédicas, politraumatismos con fracturas de pelvis, pacientes con TVP previas<sup>25, 26</sup>.

8) *¿Cuánto cuesta la profilaxis?*

La profilaxis masiva es efectiva no sólo en término de vidas salvadas sino también de ahorro económico respecto a no profilaxis y vigilancia clínica con o sin procedimientos de diagnóstico a tiempos fijos (FC o EDV). Un estudio de Paiement<sup>27</sup> en reemplazo de cadera demuestra que la profilaxis con OA en 1000 pacientes salva 20 TEP fatales y ahorra 939 U\$S respecto de la conducta de falta de profilaxis. Otro trabajo infiere un costo semejante por cada vida salvada con profilaxis<sup>28</sup>. No se toman aquí en cuenta las implicaciones sociales en cuanto a las secuelas a largo plazo producidas por SPF con o sin úlceras venosas en cuanto a pérdida de horas laborales, requerimientos de los equipos de salud, etc.

Más dificultosa es la interpretación de los resultados de la comparación de dos métodos efectivos de profilaxis entre sí. Por ejemplo, en cirugía electiva de cadera, el empleo de enoxaparin en lugar de OA permite en diez mil pacientes a tratar, evitar 47 TVP, 3 TEP no fatales y 4 TEP fatales, lo que implica un costo de 29000 U\$S por cada vida extra salvada con esta LMWH<sup>29</sup>. En forma similar, dos análisis recientes de costo-efectividad comparando LDH con dos diferentes LMWH muestran diferencias prácticamente neutras entre los tres tipos de drogas<sup>37, 38</sup>.

El costo total en nuestro país a julio de 1995 para una profilaxis de 14 días oscila entre 70 y 125 pesos, siendo de menor costo la heparina convencional si no se considera la remuneración del personal de enfermería necesario para un número mayor de aplicaciones diarias.

9) *¿Qué efectos secundarios produce la profilaxis?*

Los distintos agentes farmacológicos empleados para profilaxis tienen en común la posibilidad

de provocar hemorragia o aumentar el sangrado que se produce en un lecho quirúrgico. Obviamente, la CNI y la MCG carecen de este problema y por lo tanto han sido más empleadas en patologías como postoperatorios neuroquirúrgicos, accidentes cerebrovasculares o el trauma sobre médula espinal. Sin embargo, en los últimos años, el empleo progresivo de heparina y LMWH en diferentes procesos neurológicos con trombosis, ha llevado a ensayar con menor temor la profilaxis con estos agentes incluso en estas indicaciones.

Las complicaciones hemorrágicas pueden clasificarse en hematomas en la herida quirúrgica, volumen aumentado de drenajes hemáticos, necesidad transfusional mayor, requerimiento de reoperaciones por hemorragia o muerte por sangrado. En los trabajos de meta-análisis realizados sólo el aumento del número de hematomas quirúrgicos pudo ser demostrado comparando LDH, LMWH o OA contra CNI, MCG o placebo. El sangrado en herida quirúrgica está en gran parte relacionado con la prolijidad de la hemostasia lograda por el cirujano.

Sin embargo, ha podido establecerse que para LDH el KPTT prolongado suele asociarse con mayor riesgo de sangrado, especialmente en mujeres de edad avanzada y de bajo peso, y que para LMWH, los niveles de anti.Xa mayores de 0,2 U/ml se asocian más frecuentemente a sangrado. Generalmente, la dosis de LMWH es también paralela a sangrado en dos estudios, uno con dalteparin y otro con enoxaparin<sup>16, 30, 31, 32</sup>.

Si la elección del agente profiláctico debe basarse en consideraciones sobre el riesgo hemorrágico, debe tenerse en cuenta que la LDH tiene una vida media más corta que la LMWH y una neutralización más completa con protamina, y que en un meta-análisis el riesgo hemorrágico es 14% menor<sup>35</sup>.

10) *¿Cuál es la reducción de riesgo de TEV para las distintas formas de profilaxis?*

Durante las últimas 2 décadas considerable información ha sido obtenida sobre la frecuencia de las diferentes formas clínicas de TEV en distintas situaciones de riesgo y patologías. Los ensayos clínicos de profilaxis involucran a más de 15000 pacientes y del estudio de los ensayos individuales y de meta-análisis pueden brindarse los siguientes datos con números promedio<sup>2, 34, 35</sup> (Tabla 3 y 4)

TABLA 3

a. *Cirugía General. TVP confirmada por FC 20%, por FUT 25%, en pacientes neoplásicos 30% TVP proximal 7% TEP 1,6% TEP fatal 0,8% Reducción de riesgo con profilaxis (FUT)*

Agente	TVP %	TEP %	TEP FATAL %
LDH (± DHE)	68	50	48
LMWH	86	60	66
OA	59		
Dextran	38	50	45
Aspirina	19		
CNI	61		
MCG	63		

b.—*Cirugía electiva de cadera. TVP 50%, TVP proximal 27%, TEP 20%, TEP fatal 3% (6% en fracturas) Reducción de riesgo con profilaxis (FC, algunas PGI y FUT)*

Agente	TVP %	TVP proximal %	TEP %	TEP FATAL %
LDH (± DHE)	39	13		
LDH ajustada	77	60		
LMWH	68 (74)	80		
OA	63 (43)		95	100
Dextran	41 (32)			
Aspirina	11 (6)			
CNI	60			
MCG	25			

Los números entre paréntesis corresponden a las cifras en pacientes con fractura.

c.— *Neurocirugía. TVP 24% (FUT) Reducción de riesgo (%)*

CNI	73
MCG	64
LDH	75

Durante la redacción del presente trabajo se realizó el XV Congreso de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia en Jerusalén. En él se presentaron en forma de Abstracts algunas publicaciones que por su interés merecen men-

d.— *Trauma o injuria sobre médula espinal (FC). TVP 38% TEP 5% TEP fatal 1,5%*

*Reducción de riesgo (%)*

Agente	TVP
LDH	28
LDH ajustada	100
LMWH	81
CNI	60
CNI + AAS/DIP	75

e.— *Inmovilización de miembros inferiores con yeso (EDV) TVP 11% (Lesiones de partes blandas), 29% (Fracturas)*

*Reducción de riesgo (%)*

Agente	TVP
LMWH	80 (Partes blandas) 65 (Fracturas)

f.— *Infarto agudo de miocardio. TVP 24% (FUT) Reducción de riesgo (%)*

Agente	TVP
LDH	72
LDH ajustada	82
OA	90

g.— *Accidente cerebrovascular. TVP 47% (FUT) Reducción de riesgo (%)*

Agente	TVP
LDH	45
LMWH	79

Sin embargo, el tamaño de los estudios con ambos tipos de heparina es insuficiente para establecer la seguridad en cuanto a complicación hemorrágica, por lo que se utilizan más CNI o MCG extrapolando los resultados en Neurocirugía.

TABLA 4.— *Clínica Médica (insuficiencia cardíaca o neumopatías) TVP 26% (FUT)*

*Reducción de riesgo (%)*

Agente	TVP
LDH	80
LMWH	67

TABLA 5

Entidad	Droga	Dosis	Control	Comentarios	!º Autor	Abst
Politraumat	Enoxaparin	30 mg c/12h	LDH c/12h 5000U	RR TVP proximal para Enox. 60%	Geerts	284
Neurocirug.	Nadroparin + MCG	N.S.	MCG	RR TVP proximal para Nadro. 43%	Nurmo-hamed	285
Cáncer ginecológico op.	Sandoparin	15.000 U/d	LDH c/8h 5000 U	Igual efectividad	Heilman	286
V.O.D. en Transplante	Enoxaparin	40mg/d	Placebo	RR VOD 63%	Nagler	287
Cadera o rodilla (electivo o fract)	Dalteparin	5000U/d	LDH c/8h 5000 U	RR muerte 50% para Dalteparin	Hunter	298
Cadera (fractura)	Dalteparin	5000U/d	Dextran	Igual efectividad	Falkendal	299
Cadera electivo con anest. espinal	Enoxaparin + MCG	40 mg/d	MCG	RR TVP proximal 83% para Enox	Samama	301
Rodilla	Enoxaparin	30 mg c/12 h	WARF RIN 2-3	RR TVP proximal 85% para Enox	Spiro	302
Rodilla	Ardeparin	35U/kg c/12h	WARF RIN 2-3	Igual efectividad en TVP proximal	Heit	304
Trauma medular	Enoxaparin	40 mg/d	LDH ajustada	Igual efectividad en TEP; RR 98% TEP fatal	Macouillard	305

cionarse aquí. Se exponen a continuación en forma de tabla con el número de Abstract<sup>40</sup>. (Tabla 5)

En base a los datos anteriores, se puede sugerir como equivalentes para los grupos de riesgo moderados la LDH, las distintas LMWH y los medios mecánicos.

Para los grupos de alto riesgo, aun con diferencias pequeñas entre ellas, hay una leve pero clara ventaja para las LMWH respecto de LDH y OA. Dado que las LMWH son agentes terapéuticos individuales, probablemente deban aplicarse por ahora estrictamente en las patologías donde han demostrado efectividad y no extrapolar los datos de una hacia otra. Esto puede crear cierta confusión por la profusión de nuevos agentes que recientemente han ingresado en el mercado y las existentes en el exterior de las que constantemente llegan resultados de ensayos terapéuticos.

La siguiente es una lista parcial de algunas de las LMWH en el mercado nacional e internacional: Fraxiparin (Nadroparin), Clexane (Enoxaparin), Ligo-Fragmin (Dalteparin), Logiparin (Tinzaparin), Embolex NM, Clivarin (Reviparin), Sandoparin (Certoparin), Miniparin. Si bien todos estos agentes se obtienen por depolimerización de heparina, el método de fabricación, los pesos moleculares, la vida media de depuración y los niveles de anti Xa alcanzables con una dosis subcutánea de ellos, son diferentes, por lo que se debe considerarlos, para su indicación, como drogas individuales. (Tabla 6)

TABLA 6

Nombre del fármaco	Dosis recomendadas	
	Cirugía general	Cirugía ortopédica
Enoxaparin	1600 U. 1 x d	3200 U 1 x d - 2400 2 x d
Dalteparin	2500 U 1 x d	2500 U 2 x d - 5000 1 x d
Nadroparin	41 U/Kg 1 x d	41-62 U/kg 1 x d
Logiparin	3500 U 1 x d	50 U/kg 1 x d
Lomoparin		750 U 2 x d

La aspirina para profilaxis de TEV ha sido especialmente empleada en reemplazo electivo de cadera, en dosis entre 300 y 3600 mg/día. Por meta-análisis, la reducción de riesgo obtenida es modesta (12%) con una frecuencia de TVP flebográfica inaceptablemente elevada (45%)<sup>3</sup>. En el único ensayo comparativo de aspirina con dicumarínicos, éstos demostraron claramente mayor efectividad<sup>39</sup>.

#### 11) ¿Con tantos Sí cuáles son los pero....?

Con los datos aportados, creemos que existen claras evidencias de las ventajas de la profilaxis de TEV. Sin embargo, algún lector puede plantear ciertas dudas:

a) En su Servicio o en su práctica individual no se aprecia la incidencia de TEV que señala la literatura. En este caso, es probable que no emplee métodos objetivos de diagnóstico para detectar los casos subclínicos, o ellos aparezcan fuera del período de seguimiento o ve pocos pacientes con eventos clínicos como para tener un panorama del problema del TEV.

b) Medidas simples de profilaxis como aspirina y vendas no elásticas son suficientes. Debe considerarse que difícilmente éste sea un argumento para convencer a un juez en un juicio por mala praxis si omite métodos de profilaxis más efectivos con suficiente aval de la literatura.

c) El problema del TEV es sólo de los cirujanos y los hematólogos. Convendría revisar la frecuencia de eventos en las patologías clínicas y cardiológicas más frecuentes en nuestro medio.

d) El riesgo para cada paciente es tan bajo que no vale la pena la profilaxis. Para cada paciente el evento está o no presente y sus consecuencias pueden ser graves, pero lo peor es que tanto la presencia como la consecuencia son evitables.

e) La medicina es más un arte que una ciencia. Esto ya es materia opinable pero si no indica profilaxis, considere al menos tocar madera o una pata de conejo.

### Summary

#### *Prophylaxis of venous thrombosis, yes but...*

Prevention of venous thromboembolism (VTE) can be achieved through mechanic or pharmacological means. For the latter, unfractionated low

dose heparin, low molecular weight heparins and oral anticoagulants are successfully and widely employed.

Results of controlled and uncontrolled studies favour the use of prophylactic heparin in different clinical and surgical conditions such as myocardial infarction, stroke, orthopedic or prolonged surgery and surgical interventions in patients older than forty.

Useful parameters to evaluate the results of VTE prophylaxis are discussed as well as timing, duration, effectiveness, side effects and costs of therapy. Although the benefits of VTE prophylaxis in high risk patients are clear, it is not routinely employed in Argentina.

### Bibliografía

1. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. Physician practices in the prevention of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1991; 115: 591-5.
2. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227-40.
3. Gallus AS, Salzman EW, Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. *In: Colman RW, et al (eds). Hemostasis and thrombosis. Philadelphia: JB Lippincott, 1994: 1331-45.*
4. Clagett GP, Anderson FA, Levine MN, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1992; 102: 391S-407S.
5. Korin JD. Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes de cirugía general. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 303-6.
6. Andrew M, David M, Adams M et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-7.
7. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861-6.
8. Lensing AW, Hirsh J, Büller HR. Diagnosis of venous thrombosis. *In: Colman RW, et al (eds) Hemostasis and thrombosis. Philadelphia: JB Lippincott 1994: 1297-321.*
9. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
10. Hass S, Flosbach CW. Prevention of postoperative thromboembolism with Enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 Suppl 1: 164-73.
11. An International Multicentre Trial: Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet* 1975; 2: 45-51.
12. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for

- prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259-65.
13. Poller L, Mc Kernan A, Thomson JM, et al. Fixed minidose warfarin: A new approach to prophylaxis against venous thrombosis after major surgery. *Br Med* 1987; 295: 1309-12.
  14. Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al. Adjusted versus fixed dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; 309: 954-58.
  15. Francis CW, Marder VJ, Evarts CM, et al. Two-step warfarin therapy: Prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA* 1983; 249: 374-8.
  16. Levine MN, Planes A, Hirsh J, et al. The relationship between anti-Factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin low molecular weight heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989; 62: 940-4.
  17. Harenberg J, Giese C, Knödler A, et al. Comparative study on a new one-stage clotting assay for heparin and its low molecular weight derivatives. *Haemostasis* 1989; 19: 13-20.
  18. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: Randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Br Med J* 1991; 303: 543-8.
  19. European Consensus Statement: Prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* 1992; 11: 151-9.
  20. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in gene coding for coagulation Factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332: 912-7.
  21. Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J, et al. A randomized control trial of a low-molecular weight heparin (enoxaparin) to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986; 315: 925-9.
  22. Planes A, Vochelle N, Mazas F et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: A randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; 60: 407-10.
  23. Van der Linde DL. Postoperative deep vein thrombosis. Thesis. University of Nijmegen, 1975.
  24. Roberts TS, Nelson CI, Barnes CL. The preoperative prevalence and postoperative incidence of thromboembolism in patients with hip fractures treated with dextran prophylaxis. *Clin Orthop* 1990; 255: 198-203.
  25. Sikorski JM, Hampson WG, Staddon GE. The natural history and etiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1981; 63: 171-7.
  26. Arcelus JI, Caprini JA, Traverso CI. Venous thromboembolism after hospital discharge. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: Suppl 1: 142-6.
  27. Paiement GD, Weissinger SJ, Harris WH. Cost-effectiveness of prophylaxis in total hip replacement. *Am J Surg* 1991; 161: 519-24.
  28. Salzman EW, Davies GC. Prophylaxis of venous thromboembolism. Analysis of cost-effectiveness. *Ann Surg* 1980; 191: 207-8.
  29. O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement. *Can Med Assoc J* 1994; 150: 1083-90.
  30. Levine MN, Hirsh J. An overview of clinical trials of low molecular weight heparin fractions. *Acta Chir Scand* 1988; 543: 73-9.
  31. Planes A, Vochelle N, Ferru J, et al. Enoxaparin low molecular weight heparin: Its use in prevention of deep venous thrombosis following total hip replacement. *Haemostasis* 1986; 16: 152-8.
  32. Bergqvist D, Busmark US, Frisell J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low- dose heparin twice daily. A prospective double blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73: 204-8.
  33. Report on The International Symposium on Low Molecular Weight Heparins and Related Polysaccharides. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19, Suppl 1: 217-26.
  34. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. The efficacy and safety of low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-6.
  35. Colditz GA, Tuden RI, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery. Combined results of randomized clinical trials. *Lancet* 1986; 2: 143-6.
  36. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 417-24.
  37. Drummond M, Aristides M, Davies L, et al. Economic evaluation of standard heparin and Enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 1974-6.
  38. Kakkar VV. Effectiveness and safety of low molecular weight heparins (LMWH) in the prevention of venous thromboembolism (VTE). *Thromb Haemost* 1995; 74: 364-8.
  39. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C, et al. Comparison of warfarin, low- molecular-weight dextran, aspirin and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1974; 56A: 1552.
  40. Abstracts XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Jerusalem, Israel. June 1995. *Thromb Haemost* 1995; 73, 899-1534.