

# **PROTOSCOLOS DE TROMBO-PROFILAXIA EN CIRUGÍA**

**BASADA EN LA  
EVIDENCIA**

**AUTOR: Juan Francisco Benalcázar Freire**

# **PROTOSCOLOS DE TROMBO-PROFILAXIA EN CIRUGÍA**

## **BASADA EN LA EVIDENCIA**

**JUAN FRANCISCO BENALCÁZAR FREIRE**

- **Cirujano Vascular**
- **Jefe del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital General de las Fuerzas Armadas**
- **Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Angiología y Cirugía Vascular**
- **Vice – presidente de la Sociedad de Angiología y Cirugía Vascular**
- **Miembro de la Sociedad Internacional de Cirujanos Vasculares**
- **Miembro de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia**
- **Profesor de Cirugía Vascular de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador**

# **Dedicatoria:**

**A mis hijos Johanna y Sebastián,  
estímulo permanente de superación.**

# **AGRADECIMIENTO**

**Al Hospital General de las Fuerzas Armadas, por permitir ejecutar el proyecto de creación de la *Clínica de la Trombosis* y un agradecimiento especial al laboratorio Pfizer al facilitar el material bibliográfico para poder elaborar esta obra, además del apoyo permanente para consolidar la primera *Clínica de la Trombosis* en el País, que tiene como objetivo fundamental normar la profilaxis en pacientes quirúrgicos, difundir estos lineamientos, actualizarlos periódicamente basados en la evidencia científica y estimular su aplicación.**

**Agosto del 2007**

# PRÓLOGO

Ya **NO** es aceptado entre los médicos de nuestro país el axioma “**actuar de acuerdo a mi experiencia**” frase frecuente entre los viejos maestros.

La Medicina del presente es la Medicina Basada en la Evidencia, es decir “El proceso de traducir problemas clínicos en preguntas, para luego buscar, evaluar y utilizar sistemáticamente los resultados de la investigación en la toma de las decisiones clínicas”

Los pasos de la Medicina Basada en la Evidencia son cuatro:

**1.-** Se debe plantear la situación clínica, sobre la que se necesita tomar la decisión en forma de una pregunta clara y que pueda ser respondida.

**2.-** Buscar en la literatura biomédica la evidencia científica que pueda ser útil para dar respuesta a la pregunta de interés.

**3.-** Es necesario evaluar la calidad de la evidencia hallada, luego de la búsqueda de la literatura, ya que es comprobado que mucho de lo que se publica es de pobre calidad y por lo tanto de limitada utilidad para tomar decisiones.

**4.-** Sintetizar información encontrada para aplicarla a la solución del problema del cual partió el proceso.

Felicitaciones al Dr. Juan Francisco Benalcázar Freire autor de **PROTOSCOLOS DE TROMBO-PROFILAXIA EN CIRUGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA** porque entrega al cuerpo Médico un manual práctico de fácil consulta y que cumple con todos los requisitos de la Medicina Basada en la Evidencia, pues nos plantea el problema de la enfermedad tromboembólica venosa como una de las principales causas de morbimortalidad, causando mas defunciones que muchas enfermedades conocidas como el SIDA, cáncer de mama y accidentes de tránsito y los que sobreviven a ésta enfermedad quedan con secuelas graves incurables como son el síndrome postrombótico y la hipertensión pulmonar.

Ha realizado una amplia revisión bibliográfica actualizada, para justamente dar una respuesta adecuada y científica a este problema, tamizando toda la evidencia hallada, sintetizando la forma de aplicar en nuestros pacientes, detallando la conducta en cada una de las especialidades y de acuerdo a los factores de riesgo que presenta el paciente nos plantea protocolos de tromboprofilaxis.

Es evidente que si se aplica estas recomendaciones aceptadas internacionalmente, el porcentaje de morbimortalidad que produce la enfermedad tromboembólica va ha disminuir considerablemente en nuestro país.

**Dr. Alonso Falconí Solórzano**  
**Angiólogo Cirujano Vascular**

# CONTENIDO

	<b>Página</b>
<b>Introducción</b>	
<b>Aspectos generales de la hemostasia.....</b>	<b>1</b>
<b>Fisiopatología.....</b>	<b>6</b>
<b>Identificación y estratificación de los factores de riesgo.....</b>	<b>9</b>
<b>Heparina.....</b>	<b>14</b>
<b>Heparinas de bajo peso molecular.....</b>	<b>20</b>
<b>Anestesia y tromboprofilaxis.....</b>	<b>28</b>
<b>Epidemiología y protocolos de recomendaciones basadas en la evidencia...</b>	<b>36</b>

# Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una de las principales causas de muerte en países desarrollados, causando más defunciones que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, el cáncer de mama y los accidentes de tráfico en conjunto.

La ETV, que por definición incluye a la trombosis venosa profunda y al embolismo pulmonar, es una causa importante de morbilidad en los pacientes hospitalizados. Habitualmente es asintomática, puede presentar síntomas no específicos y en muchas ocasiones su primera manifestación es el embolismo pulmonar grave. Cada año se presentan en EUA dos millones de nuevos casos de ETV, de los cuales 600.000 presentan embolismo pulmonar, muriendo 60.000 de los pacientes. El síndrome postrombótico, una condición crónica e incapacitante, se presenta en aproximadamente 800.000 pacientes, y en 30.000 de ellos se asocia a hipertensión pulmonar crónica. Los costos de la ETV se calculan en aproximadamente 1.5 billones de dólares por año.<sup>1,4</sup> En el Ecuador se han publicado una incidencia de alrededor de 1 por 1000 habitantes, sin embargo hay que reconocer que son estudios aislados, que reflejan la realidad de determinada institución y no la realidad nacional.

Dada la magnitud del problema, y por el hecho de que no hay un método universalmente aceptado para la valoración rutinaria de la ETV, se han desarrollado métodos que valoran el riesgo de los enfermos y recomendaciones basadas en evidencia para la profilaxis de acuerdo al riesgo de esta entidad. A pesar de las recomendaciones del *American College of Chest Physicians (ACCP)*, la valoración de los pacientes y la profilaxis antitrombótica son subestimadas tanto en pacientes con problemas médicos como quirúrgicos, tomando en cuenta que la hospitalización *per se* es uno de los principales factores de riesgo para trombosis venosa profunda, lo que se refleja en que la incidencia de la enfermedad tromboembólica no ha cambiado sustancialmente en las últimas dos décadas a pesar de los conocimientos y la evidencia científica relacionada con la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y la profilaxis de esta entidad.<sup>5</sup>

A pesar de que se han logrado mejoras sustanciales en el diagnóstico de ETV y los sistemas de trombopprofilaxis, la incidencia de ETV no se ha modificado, lo cual es el reflejo de un aumento en la población en riesgo (edad avanzada) exposición de la población a más factores de riesgo (cirugía mayor y multiinvasión), aparición de nuevos factores de riesgo, la inadecuada identificación de las poblaciones en riesgo y el mal empleo de la trombopprofilaxis. Por otro lado, la trombosis venosa profunda es una entidad no diagnosticada en los pacientes hospitalizados debido a que en la mayoría de las ocasiones cursa asintomática, lo cual favorece que el enfermo no sea tratado de manera adecuada. Otra parte del problema radica en la presentación tardía de la ETV una vez que el paciente ha sido dado de alta del hospital. Como sucede con las dos terceras partes de los paciente sometidos a cirugía ortopédica mayor, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar se presentan después de que el enfermo fue dado de alta.<sup>6, 8</sup>

El objetivo fundamental de este trabajo es el difundir los protocolos de tromboprofilaxis, para delinear las medidas profilácticas adecuadas para cada caso en particular y hacer seguimiento de su cumplimiento estricto con el fin de disminuir los altos índices de morbi-mortalidad.<sup>147</sup> Lamentablemente en nuestro País no se dispone de un estudio multicentrico que permita conocer la incidencia y prevalencia de la ETV, lo que ha permitido varias especulaciones, incluso el de creer por parte de muchos colegas que tenemos un “*escudo protector natural*” desconociendo varias publicaciones Internacionales que demuestran los beneficios de la profilaxis en una variedad de contextos clínicos y su práctica debe ser la pauta a seguir en la práctica de la cirugía.

# ASPECTOS GENERALES DE LA HEMOSTASIA

La biología molecular y celular ha incrementado nuestros conocimientos sobre los procesos trombóticos y hemostáticos y su regulación. La sangre se suele mantener en estado líquido para que se puedan transportar los nutrientes a los diversos tejidos del organismo.

El sistema de coagulación es una compleja red de zimógenos que se deben activar para finalmente formar las hebras de fibrina del coágulo sanguíneo. Una vez activadas, la mayoría de estas proteínas de la coagulación se convierten en proteasas de serina activas. Tradicionalmente se ha considerado que la coagulación tenía dos ramas diferenciadas: las vías intrínseca y extrínseca. Hoy en día, se ha aceptado de forma generalizada que las dos vías se encuentran unidas antes de la generación del factor Xa. <sup>148</sup>

**Vía intrínseca de la coagulación.**- En la vía intrínseca, el factor **XII** se activa en la fase de contacto de la coagulación. Esto sucede cuando los factores **XII** y **XI** precalicreína y kininógeno de alto peso molecular, entran en contacto sobre una superficie cargada negativamente. Al unirse a la superficie cargada negativamente, el factor **XII** se convierte en su forma activa a través de un mecanismo desconocido. La formación del factor **XIIa** se amplifica a través de una vía de retroalimentación positiva. El factor **XIIa** es capaz de convertir la precalicreína en calicreína. Así mismo, la calicreína convierte al factor **XII** en su forma activa. El factor **XIIa** también convierte el factor **XI** a factor **XIa**, que a su vez activa al factor **IX**. El factor **IXa**, junto con su cofactor el factor **VIII**, iones de calcio y fosfolípidos de membrana, forman el complejo *tenasa* que convierte al factor **X** en factor **Xa**, iniciando así la vía común de la coagulación. Los fosfolípidos permiten que la enzima se sature con mayor facilidad y sirven para localizar la respuesta de la coagulación donde más se necesita. Su cofactor, el factor **V**, aumenta la eficacia catalítica la enzima. El factor **Xa** se une a su cofactor, el factor **Va**, iones de calcio y fosfolípidos de membrana para formar el complejo *protrombinasa*. A continuación el complejo protrombinasa actúa para convertir la **protrombina** en la enzima activa **trombina**. Los factores **V** y **VIII** se activan a través de una escisión proteolítica por el factor **Xa** o trombina. El factor **Va** a través de dos acciones aumentan 300.000 veces la velocidad de conversión de la protrombina.

La trombina tiene numerosas funciones en la coagulación. Primero la trombina escinde el **fibrinógeno** proteico soluble para formar un monómero insoluble de **fibrina**. La trombina también actúa para estimular su propia producción al formar parte de varias vías de retroalimentación positivas dentro de la cascada de la coagulación. En estas vías, la trombina activa los factores **XII**, **XI**, **VIII** y **V**. Al activar los precursores de su propia producción, la trombina la amplifica enormemente. La trombina también activa a las plaquetas, activa la proteína C inhibidora uniéndose con trombomodulina y estimula las células endoteliales activadas a liberar activador del plasminógeno tisular.

**Vía extrínseca de la coagulación.**- La vía extrínseca de la coagulación se activa

cuando un factor **VII** circulante se encuentra un factor tisular. El factor tisular es una glucoproteína (GP) transmembrana que normalmente se expresa en células subendoteliales semejantes a fibroblastos que rodean el vaso sanguíneo. Un endotelio intacto normalmente protege a la sangre circulante de la exposición al factor tisular. El factor VII muestra una débil actividad procoagulante propia ya que sólo suele ser responsable de aproximadamente el 1% al 2% de la actividad VII/VIIa total. Al unirse con el factor tisular, se observa un aumento en 10.000.000 de veces en la actividad enzimática del factor VIIa. Los dos factores VII y VIIa se unen al factor tisular con la misma afinidad. Se desconoce la forma en que se activa inicialmente el factor VII, aunque se ha propuesto que el factor Xa podría activar al factor VII en una reacción de activación retrógrada. El complejo factor **VIIa-factor tisular** puede entonces activar al factor X, lo que se traduce en la producción de **trombina** y finalmente en la formación de hebras de **fibrina**.

En 1977 se observó, y más recientemente se ha comprobado, que el complejo factor tisular-factor VIIa activa al factor IX a factor IXa, interaccionando así con la ruta de las enzimas **intrínsecas**. Se piensa que esto es importante en el mantenimiento del proceso de coagulación. La activación directa del factor X por el factor VIIa-factor tisular puede iniciar rápidamente la coagulación, aunque ambas enzimas son inhibidas por el inhibidor endógeno TFPI. Al activar el factor IX, el complejo factor tisular-VIIa inicia dos rutas para producir trombina. Se ha observado que la activación del factor X por el complejo factor IXa-VIII en presencia de calcio y fosfolípidos es 50 veces mayor que por el complejo factor tisular-VIIa.

**Función de las plaquetas.**- Las plaquetas son partículas de forma discoide, anucleadas, que circulan en un estado no adherente en la circulación no lesionada. Las plaquetas contienen un sistema contráctil y numerosos gránulos de almacenamiento. Los gránulos de almacenamiento **alfa** contienen el factor plaquetario 4, B4-tromboglobulina, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, P-selectina, fibrinógeno, factor V y factor Von Willebrand. Los gránulos densos o **beta** contienen ATP, ADP y serotonina.

El primer paso hacia la agregación plaquetaria es la **adhesión** de las plaquetas. Normalmente, las plaquetas no se adhieren a las paredes de los vasos debido a las propiedades no trombogénicas del endotelio. Las células endoteliales producen prostaciclina (prostaglandina I<sub>2</sub>), que inhibe la activación de las plaquetas aumentando las concentraciones de adenosín mono- fosfato cíclico plaquetario y el factor relajante derivado del endotelio (óxido nítrico), que inhibe la activación plaquetaria a través de un mecanismo dependiente de guanosina monofosfato cíclico. Cuando este bloque de células antitrombóticas se interrumpe a causa de una lesión vascular, las plaquetas se adhieren a los tejidos subendoteliales expuestos.

Tras la adhesión, las plaquetas se **activan**. En este proceso de activación existe un cambio en la estructura morfológica de las plaquetas, observándose la formación de pseudópodos. Esto ocasiona un cambio en la conformación del receptor GP-IIb/IIIa sobre la superficie de las plaquetas, lo que permite que se una el fibrinógeno. La unión del fibrinógeno sirve como puente que une a las plaquetas individuales en agregados más numerosos.

Un incremento de las concentraciones de calcio en el citosol activa las enzimas internas de las plaquetas con la consiguiente liberación del contenido de los gránulos plaquetarios. La formación de estos agregados plaquetarios constituye el proceso de hemostasis primaria, la primera fase para detener la pérdida de sangre.

Las plaquetas activadas también ofrecen una superficie procoagulante sobre la que se producen varias reacciones de la cascada de la coagulación. Las plaquetas no estimuladas sólo ofrecen una superficie mínimamente eficaz sobre la que se pueden ensamblar los complejos tenasa y protrombinasa.

**Función de los leucocitos.-** Se han caracterizado varias sustancias procoagulantes originadas en **monocitos/macrófagos**. Estos incluyen factor tisular, factor VII y factor XII. Además, se ha observado que algunos monocitos y macrófagos expresan el factor funcional V/Va y que poseen puntos de unión para el factor X. Se ha observado que la protrombina se activa con eficacia sobre la superficie celular de monocitos y linfocitos. Al igual que con las plaquetas, la actividad protrombinasa sobre los monocitos aumenta en los monocitos activados, en comparación con las células no activadas.

Se ha propuesto que cuando se produce la coagulación sobre la superficie de los leucocitos «asume el aspecto de un mecanismo inflamatorio amplio, que afecta directamente a la motilidad y adhesión celular, la fagocitosis, la comunicación célula- célula y el crecimiento celular normal o inhibido». La formación de fibrina no sólo constituye la base del coágulo sanguíneo, sino que también sirve para limitar la respuesta inflamatoria.

Algunos estudios han indicado que los leucocitos desempeñan un papel fundamental en la activación de la coagulación en pacientes con septicemia. <sup>148</sup>

**Función del endotelio.-** El endotelio desempeña un papel relativamente importante en la regulación de los procesos globales de coagulación, fibrinolíticos y dependientes de plaquetas. Las células endoteliales son reactivas a varios estados fisiológicos y patológicos y liberan varios mediadores que regulan los procesos plasmáticos. El papel de la **función endotelial en el proceso global de coagulación** se puede resumir del siguiente modo:

1. Regulación de la función de la trombina al unirse a la trombomodulina.
2. Liberación de mediadores fibrinolíticos en la regulación del sistema fibrinolítico.
3. Liberación de derivados de prostaglandinas en el control de la función plaquetaria y de la hemodinámica vascular.
4. Liberación de óxido nítrico, TFPI y otras sustancias para regular diversas funciones.

En condiciones normales las células endoteliales desempeñan una función reguladora en el equilibrio de las reacciones celulares y plasmáticas. Sin embargo, en estados patológicos tales como isquemia y estados obliterantes (trombóticos o reestenóticos), la función endotelial cambia drásticamente al sintetizar las células endoteliales varias sustancias que regulan los cambios patológicos. Algunas de estas funciones se resumen a continuación:

1. Liberación de factor tisular para iniciar el proceso de coagulación.
2. Liberación de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) para inhibir la respuesta fibrinolítica.
3. Síntesis de proteínas procoagulantes y de factor de von Willebrand para activar la trombogénesis.

Por tanto, es importante considerar al endotelio como un factor fundamental en la regulación global de la hemostasis.

**Mecanismo de la fibrinólisis.-** La hipótesis sobre el mecanismo molecular de fibrinólisis fisiológica emitida por Wiman y Collen en 1978, según la cual la regulación de la fibrinólisis implicaría una activación del **plasminógeno** localizada a nivel de la superficie de la fibrina. Según este modelo molecular la fibrinólisis se inicia desde el endotelio con el activador tisular del plasminógeno (**t-PA**) al torrente circulatorio. En presencia de fibrina el t-PA y el plasminógeno se absorben a su superficie, lo que permitiría una acción eficaz de éste en el enzima activo **plasmina** fuera del alcance de los inhibidores. La plasmina formada sobre la superficie de la fibrina estaría protegida de su inactivación por  $\alpha_2$ -antiplasmina al tener ocupados y el centro activo y posee como única función la degradación de la fibrina. Al contrario, la plasmina libre generada en plasma posee una activación proteolítica extensa, pero será rápidamente neutralizada por la  $\alpha_2$ -antiplasmina.

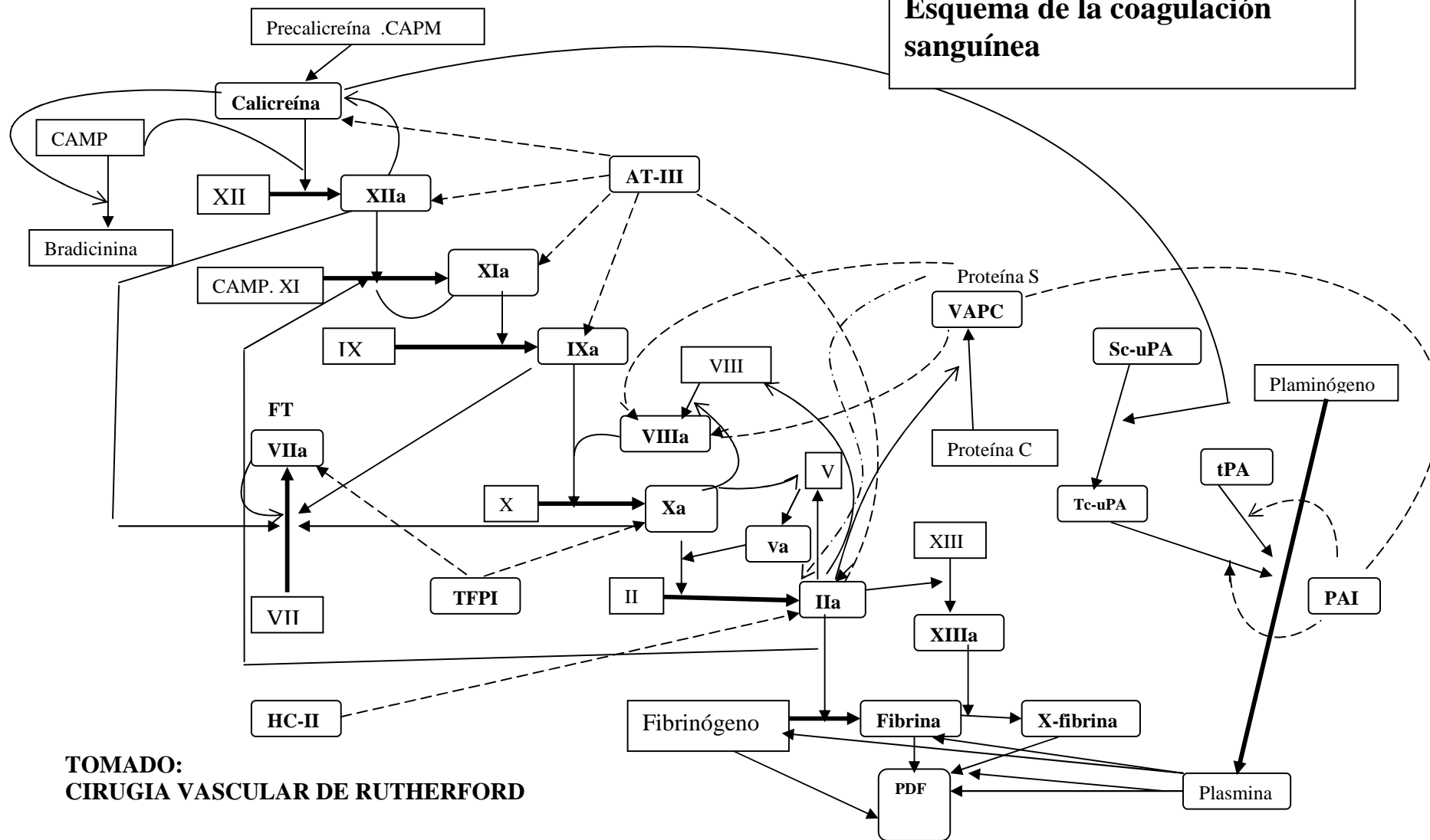
Por consiguiente, el t-PA va a regular el mecanismo fibrinólítico al ejercer su acción en los lugares específicos de depósito de fibrina, mientras que en el plasma la proteólisis se vería limitada por la baja afinidad del activador por el plasminógeno y por la rápida inhibición de la plasmina formada. El proceso fibrinólítico sería, por lo tanto, desencadenado por la acción de la fibrina y quedaría confinado a su superficie.

El papel fisiológico del inhibidor del activador del plasminógeno (**PAI-1**) sería neutralizar el exceso del t-PA generado en la circulación así como prevenir la disolución de fibrina en el tapón hemostático. Las plaquetas también contribuirán a mantener la integridad del tapón hemostático al liberar PAI-1 en los lugares de lesión vascular, una vez que se ha producido la agregación plaquetaria.

Para que este modelo sea eficaz in vivo es necesario el aporte continuo de moléculas de plasminógeno que reemplace sobre la superficie de la fibrina las moléculas de plasmina neutralizadas. Ello está asegurado por la propia fibrina parcialmente degradada por plasmina, ya que expone residuos lisina que son receptores eficaces de nuevas moléculas de plasminógeno. Las cuales son transformadas en plasmina por t-PA, lo que favorece una fibrinólisis progresivamente acelerada.

Por lo que respecta a la fibrina, ésta va a estar degradada más lentamente, ya que el factor XIII activo favorece la presencia de enlaces covalentes a nivel de las cadenas  $\alpha$ , lo que hace que aquella sea más resistente a la lisis plasmínica. Inicialmente se describió un único fragmento conocido como **Dímero D** (D-D), pero posteriormente se demostró la existencia de agregados de muy alto peso molecular unidos por enlaces covalentes a nivel de las cadenas  $\gamma$  conocidos como Oligómeros X y cuya ulterior degradación conduce a la formación de complejos del tipo Y-D ó (D-D) E, los cuales se han encontrado en el torrente circulatorio en diversas situaciones clínicas relacionadas con la aparición de procesos trombóticos. <sup>150</sup>

# Esquema de la coagulación sanguínea



TOMADO:  
CIRUGIA VASCULAR DE RUTHERFORD

# FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA



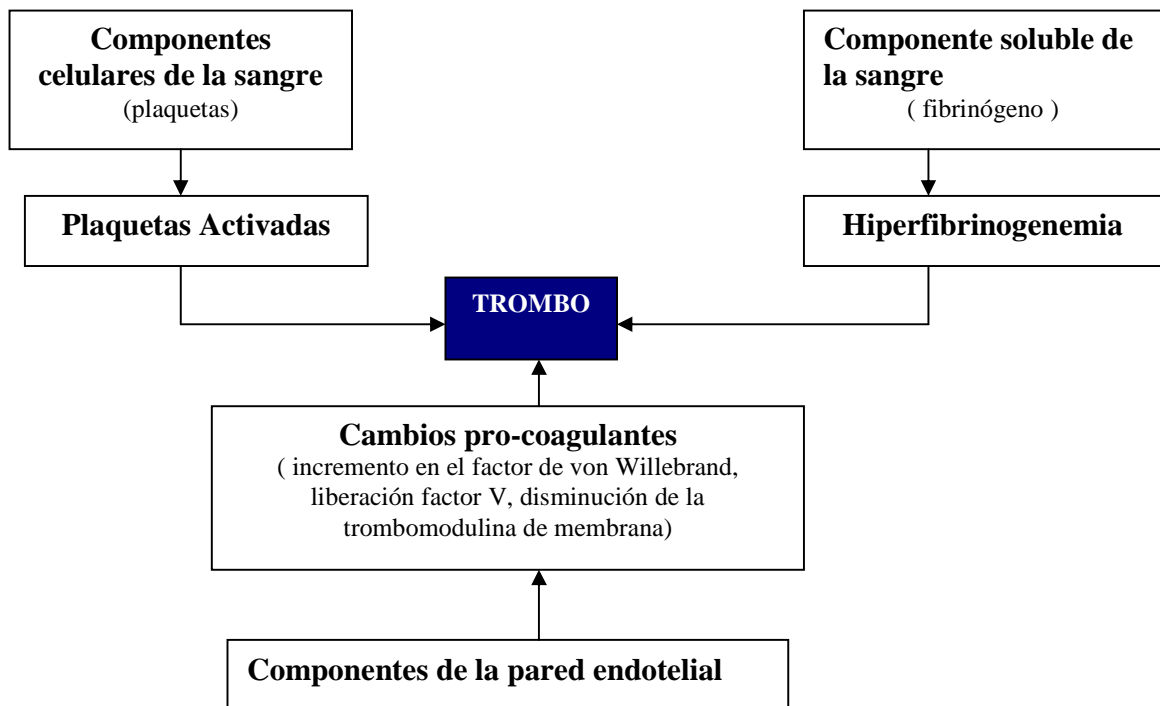
**RUDOLF VIRCHOW**

**INTRODUJO EN 1847 “LA TRIADA DEL ORIGEN DE LA TROMBOSIS” EN SU MAGISTRAL**

**OBRA: *Archiv für pathologische Anatomie und physiologie und für klinische Medizin.***

**TOMADO DEL TEXTO: *A HISTORY OF BLOOD COAGULATION 2001***

Desde hace 150 años Virchow reconoció los tres prerequisites para la trombogénesis: **flujo sanguíneo anormal, alteración de la pared de los vasos y disfunción de los constituyentes sanguíneos**. La base de este concepto continúa hasta nuestro tiempo con las modificaciones asociadas a los conocimientos actuales en relación a la función endotelial, características del flujo sanguíneo, constituyentes sanguíneos incluyendo factores hemorreológicos, de coagulación y fisiología plaquetaria. La disfunción endotelial y el cambio de función anticoagulante a pro-coagulante desencadenan la intrincada cascada de coagulación que evoluciona a la trombosis vascular. De esta manera, la ETV es una enfermedad multifactorial en la que domina un estado procoagulable. 40



## **ESTADOS PROTROMBOTICOS:** <sup>149</sup>

### **I) ESTADOS PROTROMBOTICOS HEREDITARIOS**

#### **a) COAGULOLITICA:**

- 1) Deficiencia de Proteína C
- 2) Deficiencia de Proteína S
- 3) Deficiencia de Antitrombina III
- 4) Deficiencia de Cofactor II de la heparina
- 5) Síndrome de resistencia a la proteína C activada
- 6) Disfibrinogenemias congénitas
- 7) Deficiencia de plasminógeno
- 8) Deficiencia de Activador tisular de plasminógeno (t-PA)
- 9) Aumento del Inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1)
- 10) Aumento de alfa 2 antiplasmina
- 11) Enfermedad de Hageman
- 12) Exceso de glicoproteína rica en histidina

#### **b) NO COAGULOLITICA:**

- 1) Hiperhomocistemia congénita
- 2) Anemia drepanocítica

### **II) ESTADOS PROTROMBOTICOS ADQUIRIDOS**

#### **a) HEMOSTATICOS:**

- 1) Deficiencia de Antitrombina III
- 2) Deficiencia de Proteína C
- 3) Deficiencia de Proteína S

- 4) Aumento de PAI-1
  - 5) Síndrome antifosfolipídico
  - 6) Trombocitosis reactivas y trombocitemia esencial
  - 7) Superficies Artificiales
  - 8) Trombofilia neoplásica
  - 9) Hiperfibrinogenemia
  - 10) Exceso de Factor VII activado
  - 11) Trombocitopenia trombogénica inducida por heparina
- b) REOLOGICOS:
- 1) Policitemia vera
  - 2) Macroglobulinemia esencial
  - 3) Leucocitosis mieloide crónica
  - 4) Hiperfibrinogenemia

#### **CLASIFICACION DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS: 149**

- 1) Anticuerpos antifosfolipídicos auténticos:**
  - Antifosfadilcolina IgG (anemia hemolítica autoinmune)
  - Anticardiolipina (enfermedades infecciosas)
- 2) Anticuerpos anti complejos fosfolípido-proteicos:**
  - Anticardiolipinas (enfermedades autoinmunes)
  - Anticoagulante lúpico
  - Antifosfatidilserina
  - Antifosfatidiletanolamina
- 3) Anticuerpos anticofactores proteicos de los anticuerpos antifosfolipídicos:**
  - Anti-beta2 glicoproteína I
  - Antiprotrombina
  - Antiquinínógeno de alto peso molecular
  - Antianexina V
  - Antitrombomodulina
  - Antiproteína C
  - Antiproteína S
  - Antifactor X
  - Antifactor XI

# IDENTIFICACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

## **Identificación de los factores de riesgo:**

Hay factores de riesgo bien identificados que aumentan el riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Su conocimiento es fundamental, pues es la base para reconocer a poblaciones de alto riesgo e iniciar el tratamiento profiláctico.

La evaluación inicia con una historia clínica cuidadosa que incluya los antecedentes patológicos familiares y personales de enfermedad tromboembólica, estado cardiovascular, tipo de cirugía, índice de masa corporal, lista de medicamentos administrados al paciente, etc., es fundamental para detectar y valorar el riesgo.

Las condiciones asociadas con un incremento del riesgo de ETV son: 5, 9, 10

- Mas de 40 años.
- Cáncer.
- Enfermedades cardiacas congénitas.
- Insuficiencia respiratoria crónica.
- Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas.
- Evento vascular cerebral.
- Historia de abortos espontáneos.
- Uso de anticonceptivos orales.
- Enfermedad tromboembólica previa.
- Insuficiencia cardiaca.
- Obesidad.
- Trombofilia.
- Inmovilidad.
- Estados postoperatorios.
- Cirugía mayor.
- Cirugía prolongada.
- Cirugía ortopédica.
- Tabaquismo.
- Trauma.
- Insuficiencia venosa de miembros inferiores.
- Hospitalización.
- Aterosclerosis.
- Embarazo y periodo posparto.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Síndrome nefrótico.
- Enfermedades mieloproliferativas.
- Dispositivos externos (catéteres centrales, marcapaso, catéteres para hemodiálisis).

Las **enfermedades trombofílicas genéticas** que más frecuentemente se asocian a ETV son: 11

- Resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden).
- Variante de protrombina 202 10A.
- Anticuerpos antifosfolípidos.
- Deficiencia o disfunción de proteínas C o S.
- Hiperhomocisteinemia.
- Disfibrinogenemia.
- Policitemia *vera*.

De ellas, el **factor V de Leiden** es el estado de deficiencia de inhibidor más común; se presenta en 3 a 7% de la población caucásica e involucra una mutación en el gen que codifica para el factor V de la coagulación. El factor V mutado, conocido como factor V de Leiden, es resistente a la inactivación por proteína C activada. Cuando se asocia con otros factores de riesgo el mismo se incrementa en aproximadamente unas 10 veces como se demostró en el trabajo publicado por Ridker.

### **Estratificación de factores de riesgo:**

Los factores de riesgo se estratifican de acuerdo a su correlación con el desarrollo de ETV en:

#### **1. Factores de alto riesgo:**

- a. Artroplastia de cadera y rodilla.
- b. Fractura de cadera o fémur.
- c. Cirugía mayor.
- d. Trauma mayor.
- e. Lesión de la médula espinal.

#### **2. Factores de riesgo moderado:**

- a. Catéteres venosos centrales (catéter femoral).
- b. Quimioterapia.
- c. Insuficiencia cardiaca congestiva.
- d. Insuficiencia respiratoria.
- e. Uso de estrógenos.
- f. Cáncer.
- g. Evento vascular cerebral.
- h. Embarazo y puerperio.
- i. Enfermedad tromboembólica previa.
- j. Trombofilia.

#### **3. Factores de riesgo bajo:**

- a. Edad > 40 años.
- b. Obesidad.
- c. Inmovilidad.
- d. Venas varicosas.

La identificación y la cuantificación del nivel de riesgo se lo viene realizando desde los años 70, un modelo nuevo y con aceptación general es el publicado por **Caprini**<sup>16</sup> en su artículo se detalla el procedimiento a seguir para determinar el nivel de riesgo de una manera simple el **primer paso** es identificar los factores de riesgo presentes en el enfermo, el **segundo paso** involucra los factores de riesgo predisponentes, lo que resulta en un **tercer paso**, que consiste

en un sistema de puntaje combinado, y de esta manera se asignan grupos de riesgo para valorar el tratamiento profiláctico

**PASO I: FACTORES DE RIESGO POR EXPOSICION**

1 Factor	2 Factores	3 Factores	4 Factores
Cirugía menor	Cirugía mayor	IMC previo	Fractura de cadera, pelvis o pierna
	Vendaje de yeso inmovilizado	Falla cardíaca congestiva	Infarto
	Inmovilización > 72 h	Sepsis severa	Trauma múltiple
	Acceso venoso central	Aleteo auricular	Lesión aguda de columna espinal

**PASO II. FACTORES DE RIESGO PREDISPONENTES**

ENTORNO CLINICO	HEREDADOS	ADQUIRIDOS
40 a 60 años (1 factor)	Cualquier desorden genético hipercoagulable (3 factores)	Anticoagulante lúpico (3 factores)
> 60 años (2 factores)		Anticuerpos antifosfolípidicos (3 factores)
Embarazo o posparto inmediato (1 factor)		Trastornos mieloproliferativos (3 factores)
Malignidad (2 factores)		Trombocitopenia inducida por heparina (3 factores)
Obesidad IMC > 20% (1 factor)		Hiperviscosidad (3 factores)

ACO/ reemplazo hormonal (1 factor)		Hipercisteinemia (3 factores)
---------------------------------------	--	----------------------------------

**PASO III: SUMAR LOS FACTORES PRESENTES EN EL PASO I Y II**

**PASO IV: ASIGNACION DEL NIVEL DE RIESGO:**

**BAJO RIESGO: 1 FACTOR**

**RIESGO MODERADO: 2 FACTORES**

**ALTO RIESGO: 3 FACTORES**

**RIESGO MÁS ALTO: 5 FACTORES**

Las estrategias para la tromboprofilaxis se programan en base al **nivel de riesgo individualizado** de cada paciente, a demás se debe tener en cuenta el procedimiento quirúrgico a realizarse en cada especialidad y los factores coadyuvantes presentes y los antecedentes patológicos personales y familiares, es importante el tipo y tiempo de anestesia; en muchas oportunidades es necesario re-evaluar al paciente después de la cirugía y re-programar la profilaxis. Por estos razonamientos no se puede generalizar la profilaxis solo tomando en cuenta el nivel de riesgo sin reconocer los múltiples escenarios quirúrgicos, particulares en cada especialidad, por lo que es necesaria una estrategia para la identificación de los pacientes y su nivel de riesgo y revisar las opciones para su profilaxis.

### **ESTRATEGIAS PROFILÁCTICAS PARA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA**

Nivel de riesgo	TVP %		EP %		Estrategias preventivas exitosas
	Pantorrilla	Proximal	Clínica	Fatal	
<b>BAJO RIESGO</b>	2	0.4	0.2	< 0.01	Sin profilaxis específica. Movilización temprana y “agresiva”
Cirugía menor en pacientes de 40 años sin factores adicionales de riesgo					
<b>RIESGO MODERADO</b>	10 a 20	2 a 4	1 a 2	0.1 a 0.4	HNFDDB (q 12 h), HBPM ( $\leq$ 3 400 U diariamente)

Cirugía menor en pacientes con factores adicionales de riesgo					
Cirugía en pacientes de 40 a 60 años de edad sin factores adicionales de riesgo					
<b>ALTO RIESGO</b>	20 a 40	4 a 8	2 a 4	0.4 a 1.0	HNFDDB (q 8 h) HBPM (> 3 400 U diariamente)
Cirugía en pacientes > 60 años o de 40 a 60 con factor adicional de riesgo (ETV previa, cáncer, estado hipercoagulable)					
Cirugía en pacientes con múltiples factores de riesgo (edad >40, cáncer, ETV previa, artropatía de cadera o rodilla, cirugía por fractura de cadera, trauma severo o lesión espinal)					
<b>MUY ALTO RIESGO</b>	40 a 80	10 a 20	4 a 10	0.2 a 5	HBPM (>3 400 U diariamente), fondoparinux, anticoagulantes orales (INR,2-3), HNFDDB/HBPM

Múltiples estudios han demostrado que la profilaxis apropiada sólo se emplea en la tercera parte de los pacientes con factores de riesgo claramente identificables, y que varios de los pacientes con embolia pulmonar no han recibido nunca profilaxis. Esa infrutilización favorecida por los conceptos erróneos de “bajo riesgo” de enfermedad tromboembólica, posibilidad de hemorragia perioperatoria y falta de beneficio aparente. <sup>147</sup>

# HEPARINA

## HEPARINA NO FRACCIONADA O DE ALTO PESO MOLECULAR

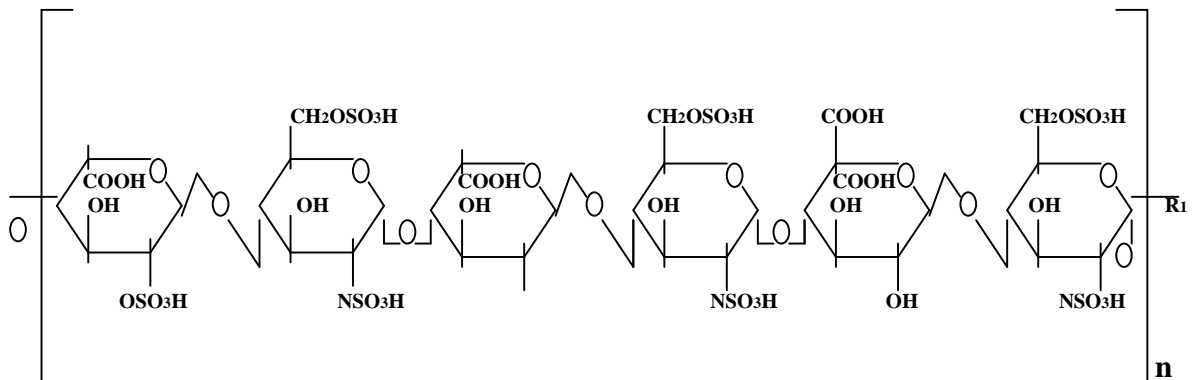


*JAY McLEAN*

*ESTUDIANTE DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE HOPKINS, BALTIMORE - USA QUE  
DESCUBRE INESPERADAMENTE LA HEPARINA EN EL AÑO DE 1916 MIENTRAS INVESTIGA  
SUBSTANCIAS PRO-COAGULANTES*

*TOMADO DE: ARCHIVES OF THE JOHNS HOPKINS MEDICAL*

La heparina fue el primer compuesto empleado como anticoagulante y antitrombótico; Mclean la aisló a partir de una preparación de hígado canino. Las preparaciones comerciales de la heparina se introdujeron hace 60 años, y se obtuvieron a partir de mucosa intestinal o pulmón bovino. Análisis químicos, enzimáticos y espectroscópicos han revelado las características estructurales de la heparina. La heparina está constituida principalmente por repeticiones de hexasacáridos con dos disacáridos de  $\alpha$ D-glucosamina, ácido N, 6-disulfato- $\alpha$ L-idurónico, 2-O-sulfato y un disacárido de  $\alpha$ D-glucosamina 2-6-disulfato- $\beta$ D-glucorónico o ácido  $\alpha$ L-idurónico como se demuestra en el gráfico siguiente: 42



*Unidad estructural de la heparina.*

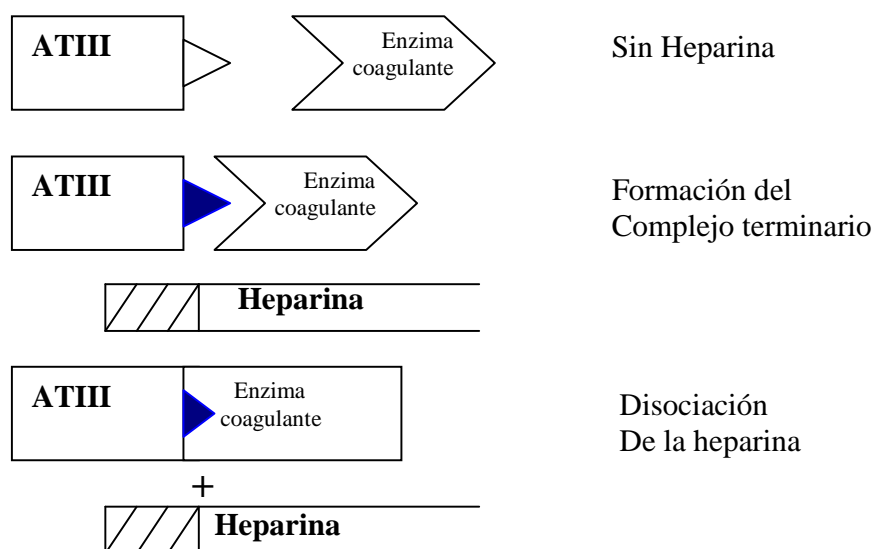
La heparina es sintetizada fundamentalmente por células cebadas. Existe una buena correlación entre el número de células cebadas tisular y la concentración de heparina. Además de heparina, las células cebadas sintetizan otros glucosaminglicanos sulfatados, como son dermatán sulfato, coindritín sulfato y heparán sulfato. <sup>43</sup>

La heparina no fraccionada es un grupo heterogéneo de glicosaminglicanos constituida por una estructura básica de cadenas largas de sacáridos que alterna con ácido urónico y glucosalina. El último residuo 3-O-sulfato se presenta hasta en un tercio de las heparinas, es responsable de la unión de la heparina a la antitrombina. <sup>44, 45</sup>

Las heparinas no fraccionadas son un grupo heterogéneo de moléculas que contienen hasta 21 componentes electroforéticos, donde cada uno de ellos tiene diferente actividad anticoagulante, pero la misma actividad antitrombótica *in vivo*. Su peso molecular varía de 11 KDa a más de 150 KDa, con un promedio de 15 KDa (lo que corresponda aproximadamente a 45 unidades monosacáridas), y su actividad anticoagulante varía de 60 a más de 200 unidades internacionales por miligramo. <sup>46, 47</sup>

La porción esencial de la molécula de heparina que funciona como anticoagulante se encuentra en una secuencia corta de cinco unidades de sacáridos (pentasacárido) que se une a la molécula de antitrombina, **que incrementa en mil veces la inhibición de la trombina** y potencia el efecto del cofactor II de la heparina e induce la síntesis y liberación del inhibidor de la vía del factor tisular. La heparina se une a residuos glicina de la antitrombina, produciendo un cambio conformacional el centro reactivo de arginina, lo cual transforma a la antitrombina de un inhibidor lento a un inhibidor rápido. El centro reactivo de arginina la antitrombina se une de manera covalente al centro activo del residuo de serina de la trombina y otras enzimas de la coagulación, inhibiendo irreversiblemente su actividad procoagulante; posterior a esto la heparina se disocia del complejo ternario y es reutilizada.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE HEPARINA



Sólo un tercio de la dosis de la heparina administrada se une a la antitrombina; el resto tiene mínima acción anticoagulante, pero, a altas dosis, la heparina cataliza el efecto de la antitrombina sobre una segunda proteína plasmática, que es el cofactor 2 de la heparina. **El complejo heparina-antitrombina, además de inactivar a la trombina, inhibe a los factores IXa, Xa, XIa y XIIa.** La inhibición del factor Xa requiere que la heparina se una a la antitrombina a partir del pentasacárido de alta afinidad. La activación del cofactor 2 de la heparina inactiva a la trombina a través de un segundo mecanismo. Esta interacción es dependiente de la carga, pero independiente del pentasacárido. Este mecanismo anticoagulante pudiera operar en casos de deficiencia grave de antitrombina. Un tercer mecanismo anticoagulante de la heparina es secundario a la modulación sobre la generación de factor Xa; éste es carga dependiente y requiere dosis muy altas de polisacárido sulfatado.

Además de sus efectos anticoagulantes, la heparina incrementa la permeabilidad de los vasos sanguíneos, suprime la proliferación de células musculares lisas, suprime la formación de osteoblastos y activa los osteoclastos.

Fragmentos muy cortos de heparina, aun el pentasacárido son capaces de potenciar el efecto de la antitrombina y la inhibición del factor X activado (Xa), lo cual puede ser medido como actividad antifactor Xa. Moléculas más grandes (16 unidades) son necesarias para tener el efecto de inhibición del factor II. De esta manera, cuando la heparina es despolimerizada en fragmentos de bajo peso molecular, su efecto inhibitorio sobre el factor Xa y el factor II activado IIa dependerán de la cantidad de residuos de sacárido por arriba de 16 unidades, comparada con fragmentos por debajo de 16 unidades, que tienen mayor efecto anti Xa. <sup>48</sup>

La unión de las proteínas plasmáticas a la heparina determina su efecto final, pues es condicionante de sus niveles séricos y de la unión a antitrombina III. Es heterogéneo y depende de los niveles de las proteínas de fase aguda, factor plaquetario 4 y multímeros de alto peso molecular de von Willebrand liberados del endotelio. Este hecho determina la variabilidad del efecto de la heparina de alto peso molecular en la práctica clínica cotidiana. Por otro lado, la acción anticoagulante y la depuración de la heparina son determinadas por la longitud de su cadena sacárida. De esta manera, la heparina de muy alto peso molecular es depurada más rápidamente de la circulación. Es importante anotar que *in vitro* la heparina une a las plaquetas y puede inducir o inhibir su activación.

Las dos vías utilizadas en la práctica clínica para el empleo de la heparina no fraccionada son la intravenosa y la subcutánea. Cuando se elige la vía subcutánea, la dosis inicial deberá ser 10% más elevada que la intravenosa para optimizar su biodisponibilidad. La actividad anticoagulante se alcanza a la hora con un pico a las tres horas. Cuando se compara con la vía intravenosa, la heparina administrada por vía subcutánea logra niveles terapéuticos a las 24 horas en solamente 37% de los enfermos. La heparina es depurada por mecanismos rápidamente saturables y mecanismo lento de primer orden. La fase saturable de la depuración de heparina es debida a la unión con receptores endoteliales y de macrófagos, en donde es despolimerizada. El mecanismo saturable lento es principalmente renal. A dosis terapéuticas, una proporción considerable de la heparina es depurada a través del mecanismo saturable y el rápido es dosis-dependiente. De esta manera, la respuesta anticoagulante a la heparina es no

lineal, incrementándose de manera desproporcionada la intensidad y la duración de su efecto con el incremento en la dosis.

El efecto anticoagulante de la heparina se monitorea con el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTP) cuando se usan dosis terapéuticas convencionales y con el tiempo de coagulación activada (aTC) cuando se requieren dosis más elevadas.

**El rango terapéutico aceptado de manera convencional es el de un tiempo de tromboplastina parcial activado entre 1.5 y 2.5 veces el valor control.** Sin embargo, y debido a la variabilidad en los métodos de laboratorio, se han desarrollado diferentes métodos y normogramas para adecuar la dosis de la heparina no fraccionada. De esta manera, se recomienda que los niveles terapéuticos del tiempo de tromboplastina parcial activado se calibren específicamente para cada lote de reactivo y coagulómetro mediante la determinación de tiempo de tromboplastina parcial activada que correlacione con niveles terapéuticos de heparina

## **EFFECTOS COLATERALES DE LA HEPARINA**

**Hemorragia.-** La definición de hemorragia durante el empleo de la heparina reúne los siguientes criterios:

- Hemorragia que condiciona interrupción del tratamiento.
- Hemorragia asociada a disminución en más de dos gramos de la hemoglobina.
- Hemorragia fatal (exanguinante), retroperitoneal o intracraneal.
- Hemorragia que requiere transfusión de dos unidades de concentrado eritrocitario.

La incidencia de hemorragia con el uso de heparina no fraccionada está estrechamente relacionada con la dosificación y la titulación de la dosis. Diferentes series reportan una incidencia de 3 a 5%.

Diferentes metaanálisis han re-examinado esta complicación con el empleo de heparinas de bajo peso molecular y sus resultados muestran que la incidencia de sangrado mayor para tratamientos de aproximadamente 10 días, fue similar para todas las HBPM y va de un rango de 0.8 a 2.4%. En metaanálisis que incluyen solamente estudios aleatorizados para valorar el riesgo relativo de esta complicación, los resultados mostraron que ésta es más frecuente con el empleo de heparinas no fraccionadas.<sup>54, 56</sup> En otro metaanálisis que incluía únicamente a pacientes con embolismo pulmonar, la hemorragia mayor se presentó en 1.3% de los que recibían HBPM vs. 2.1 % de los que recibieron heparina no fraccionada.<sup>58</sup>

En relación al número de dosis de HBPM y hemorragia durante tratamiento de ETV, en el esquema de una sola dosis, la incidencia de hemorragia es de 1 .3 vs. 1.2% para el esquema de dos dosis por día. Para disminuir el riesgo de hemorragia se recomienda mantener efecto antifactor Xa entre 0.6 a 1.0 UI por mL.

*En base a lo anterior, se puede concluir que el riesgo de hemorragia por el empleo de HBPM es bajo y aún menor que el del empleo de heparinas no fraccionadas en enfermos sin factores de riesgo para hemorragia.*

**Resistencia a la heparina.-** La resistencia a la heparina se define como **el requerimiento de dosis inusualmente altas de heparina para prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activada** a rango terapéutico, con requerimientos mayores de 40 000 unidades en 24 horas. Los mecanismos responsables de ésta son:

- Deficiencia de antitrombina.
- Mayor depuración de la heparina.
- Incremento en proteínas plasmáticas fijadoras de heparina.
- Hiperfibrinogenemia.
- Incremento en los niveles de factor VIII.
- Fijación a células endoteliales y macrófagos.
- Incapacidad del complejo heparina-antitrombina para inactivar factor X en el complejo protrombinasa o en las superficies endoteliales.
- Fijación del factor X a la superficie plaquetaria.
- Empleo simultáneo de nitroglicerina y aprotinina.

**Trombocitopenias inducidas por heparina (TIH).**- Existen dos tipos de TIH, la moderada o **tipo I**, suele presentarse a los pocos días de haberse iniciado el tratamiento con heparina, la cifra de plaquetas es próxima a  $100 \times 10^9/I$ , probablemente no es de mecanismo inmune y no se asocia a fenómenos trombóticos ni hemorrágicos. **La TIH tipo II o severa**, cursa con plaquetas  $\leq 50 \times 10^9/I$ , frecuentemente se asocia a fenómenos trombóticos, hemorrágicos o cuadros CID, es de naturaleza inmune y suele presentarse a los 6-12 días de haberse iniciado el tratamiento con heparina.

La incidencia de TIH aproximadamente es de un 5% y la asociada a fenómenos tromboembólicos se estima en 1 de cada 2000 pacientes tratados con heparina. Dicha incidencia no parece estar relacionada con el sexo, la edad, la raza, el ión unido a la heparina, la dosis ni la vía de administración. Respecto del origen animal de la heparina, la mayoría de autores sugieren que las TIH son más frecuentes con la heparina de origen bovino que con la de origen porcino, aunque existe polémica sobre esta punto.

El mecanismo exacto por el cual la heparina da lugar a una trombocitopenia no se conoce pero diversos datos apuntan a un mecanismo inmunológico, en el cual una inmunoglobulina tipo IgG o IgM se fijaría a receptores tipo Fc., de la membrana plaquetar y daría lugar a fenómenos de agregación plaquetar con producción de TxB2.

En muchos casos el diagnóstico es clínico y debe de sospecharse de TIH siempre que aparezcan nuevas trombosis o se reactiven las que en ese momento se estaban tratando. No obstante se han desarrollado diversos test para su diagnóstico, en la actualidad el de agregación plaquetar inducida por heparina (HIPA) parece ser el más recomendado.

A modo de prevención de la TIH, **se recomienda prolongar lo mínimo posible el tratamiento con heparina, así con un rápido paso a anticoagulantes orales (4-6 días)** pueden evitarse muchos casos TIH. También se recomienda monitorizar el recuento de

plaquetas a lo largo del tratamiento con heparina, aunque esta medida parece tener menor valor.

Ante la sospecha de una TIH, la primera medida terapéutica debe ser la supresión de la heparina. Como terapéuticas alternativas a la heparina convencional, en la actualidad se recomiendan las HBPM y los heparinoides (Orgaran), aunque con las primeras se han detectado algunos casos de TIH y abundantes reacciones cruzadas con la heparina convencional. Los heparinoides, en la actualidad, y en la espera de nuevos estudios prospectivos y bien controlados, parecen ser los fármacos de elección en caso TIH. <sup>150</sup>

## **OTRAS COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA**

**Osteoporosis.-** Clásicamente se acepta que los tratamientos prolongados (más de 6 meses) con heparina pueden dar lugar a osteoporosis. Los datos existentes proceden de estudios descriptivos, de casos aislados y de un solo estudio correctamente aleatorizado y con un adecuado grupo control. En este último, realizado en pacientes embarazadas, una de las veinte incluidas en el grupo tratado con heparina, presentó una osteoporosis importante. Sin embargo en el grupo control no se detectó ningún caso de osteoporosis. A pesar del pequeño número de pacientes incluidas, se podría decir que aproximadamente la incidencia de osteoporosis, en pacientes embarazadas y tratadas con heparinas, es del orden de 1-20% de los casos. No obstante la presencia concomitante de otros factores directamente relacionados con la osteoporosis como la edad, el embarazo, la post-menopausia, el tratamiento con corticoides y otros, hacen pensar que la incidencia de osteoporosis directamente ligada a la heparina es mucho menor.

**Hipoaldosteronismo.-** Desde hace años se conoce que la heparina inhibe la síntesis de la aldosterona. Normalmente este hecho no tiene trascendencia clínica pero en algunos casos, el hipoaldosteronismo se ha acompañado de hiperkalemia y otras alteraciones metabólicas. Habitualmente dichas complicaciones se presentan en tratamientos con heparina a largo plazo (más de 6 meses) y suelen remitir cuando la heparina se interrumpe. Según datos recientes las HBPM no presentarían este tipo de complicaciones.

**Necrosis cutáneas.-** La necrosis cutánea es otra complicación rara del tratamiento con heparina por vía subcutánea. Suele presentarse en los puntos de inyección y normalmente aparece entre 8 y 10 días de tratamiento. Recientemente se han descrito los primeros casos de necrosis cutánea con HBPM.

**Reacciones de hipersensibilidad.-** Las reacciones de hipersensibilidad generalizadas, con shock anafiláctico son también extraordinariamente raras. Pueden cursar con urticaria generalizada, edema, asma, rinitis y cianosis, normalmente ceden con la supresión de la heparina y tratamiento sintomático.

Las reacciones uricariformes localizadas en el punto de inyección de la heparina cálcica administrada por vía subcutánea, son mucho más frecuentes, suelen desaparecer al cambiar de marca comercial de heparina y raramente evolucionan hacia necrosis cutánea. <sup>150</sup>

# HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se definen como un grupo de moléculas de heparina que tienen un peso molecular considerablemente menor que la heparina no fraccionada regular. Su principal empleo clínico es en la anticoagulación profiláctica o terapéutica en pacientes con problemas médicos o quirúrgicos.

La mayoría de las HBPM son obtenidas por despolimerización química o enzimática de heparina obtenida de la mucosa intestinal porcina. El proceso de despolimerización produce HBPM de 3 a 8 KDa que presentan diferencias significativas en su estructura y propiedades funcionales: <sup>49</sup>

1. **Nadroparina:** fue la primera HBPM obtenida por despolimerización por ácido nitroso. Peso molecular 4 200 a 4 800 Da. Relación antiXa/IIa: 3.2.
2. **Enoxaparina:** se obtiene por benzilación seguida por despolimerización alcalina que requiere en su preparación el agregar bisulfito de sodio para prevenir la oxidación de grupos terminales. Peso molecular 3 500 a 5 500 Da. Relación antiXa/IIa: 3.6.
3. **Dalteparina:** se produce por despolimerización con ácido nitroso seguida de intercambio iónico cromatográfico. Esta heparina difiere de las otras en sus características fisicoquímica y perfil farmacológico. Peso molecular 5 000 a 5 950 Da. Relación antiXa/IIa: 2.5.
4. **Reviparina:** obtenida por digestión optimizada con ácido nitroso. Peso molecular 3 550 a 4 650 Da. Relación antiXa/IIa: 3.2.
5. **Parnaparina:** obtenida por despolimerización peroxidativa de mucosa intestinal bovina. Esta HBPM presenta una mayor variabilidad en su peso molecular, lo que determina su acción sobre vías no dependientes de antitrombina. Peso molecular 4 000 a 5 000 Da. Relación antiXa/IIa: 2.4.
6. **Ardeparina:** obtenida a partir de digestión peroxidativa. Peso molecular 5 500 a 6 500 Da. Relación antiXa/IIa: 2.
7. **Tinzaparina:** se obtiene a partir de digestión enzimática usando heparinasa obtenida de *Flavobacterium heparinicum*. Esta heparina contiene bisulfato de sodio como antioxidante. Peso molecular 5 800 a 6 750 Da. Relación antiXa/IIa: 1.9.
8. **Certoparina:** se produce por despolimerización y su amil-nitrito. Peso molecular 6 000 Da. Relación antiXa/IIa: 2.
9. **Bemiparina:** se obtiene por despolimerización alcalina. Peso molecular 3 000 a 4 200 Da. Relación antiXa/IIa: 6-9.

De las anteriores, **las aprobadas por la FDA son enoxaparina, dalteparina y tinzaparina.**

Otras HBPM que son empleadas en Europa y otros países incluyen a la reviparina, nadroparina, vemiparina y certoparina.

### **DIFERENCIAS ENTRE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR QUE SE DISPONE EN EL ECUADOR <sup>146</sup>**

<b>PRODUCTO</b>	<b>METODO FRAGMENTACION</b>	<b>MASA MOLECULAR</b>	<b>Anti Xa/antitrombina</b>	<b>VIDA MEDIA</b>
Dalteparina <b>FRAGMIN</b>	Acido nitroso	5.000	2.0 / 1	119 a 139 mtos
Enoxeparina <b>CLEXANE</b>	Bencilación y alcalina	4.500	3.8 / 1	129 a 180 mtos
Nadroparina <b>FRAXIPARINA</b>	Acido nitroso	4.500	3.2 / 1	132 a 162 mtos

Estudios bioquímicos y farmacológicos han mostrado que el proceso de obtención modifica de manera significativa las propiedades químicas y farmacológicas de las diferentes HBPM. De esta manera, el sitio de unión a la antitrombina se modifica durante el proceso de despolimerización, al igual que la interacción celular, la neutralización con protamina y la actividad sobre el factor plaquetario IV, y determina también su interacción con el endotelio.

Además de su acción antitrombótica y antifactor Xa, las HBPM tienen una potente acción sobre el factor inhibidor del factor tisular (FIFT), lo cual determina en buena parte su acción anticoagulante asociada a su bien conocida modulación endotelial y liberación de activadores fibrinolíticos, como el activador tisular del plasminógeno y la inducción de síntesis de prostaciclina. <sup>50</sup>

El FIFT tiene las siguientes acciones antitrombóticas que determinan su interacción con las HBPM:

1. Generación de inhibidor de proteasas.
2. Inhibición directa del factor Xa y elastasa.
3. Inhibición del factor tisular mediado por plaquetas y macrófagos.
4. Interacción con lipoproteínas de baja densidad.
5. Interacción con endotelio vascular.
6. Modulación de glucosaminglicanos endógenos.
7. Neutralización de factor tisular endógeno.

**Las HBPM tienen actividad polifarmacológica que inhibe la trombogénesis a través de los siguientes mecanismos:**

1. Modulación endotelial.
2. Facilitación de la fibrinólisis.
3. Interacción con moléculas de adhesión.
4. Propiedades: antitrombóticas, antiplaquetarias y antiinflamatorias.

Las HBPM que tienen una proporción de más de 16 unidades de sacáridos presentan una mayor inhibición de factor IIa cuando se compara con compuestos que tienen una proporción más baja. Su actividad anti Xa (antitrombótica) no correlaciona con su actividad anticoagulante (anti IIa), como se ha demostrado en modelos de conejo y humano, lo cual está en relación a su acción sobre el factor inhibidor de factor tisular, siendo la enoxaparina la que muestra mayor actividad sobre éste, lo que le confiere una característica funcional muy especial.

La acción inhibitoria de la protamina también varía entre los diferentes tipos de HBPM; de esta manera, 30% de una dosis de enoxaparina es neutralizada por sulfato de protamina, comparada con 40% de dalteparina y 60% de tinzaparina.

También existen diferencias farmacológicas que se han demostrado en humanos. De esta manera, la vida media de eliminación de la actividad anti Xa es de 2.4 horas para dalteparina, 3 horas para tinzaparina y 4.3 horas para enoxaparina. Diferentes estudios han mostrado que la potencia liberadora del factor inhibidor de factor tisular es variable entre ellas.

El monitoreo del efecto anticoagulante de las HBPM es controversial. A diferencia de la heparina no fraccionada, la acción farmacológica de las HBPM no correlaciona con el tiempo de tromboplastina total activada. Hay una correlación muy estrecha entre su acción inhibitoria de factor Xa y su efectividad clínica, lo que puede ser monitoreado a través del Heptest, tomando en cuenta que cada una de las heparinas difiere en los resultados de la titulación de éste. El ensayo anti Xa es más sensible para la monitorización al ensayo anti IIa. El monitoreo de las dosis terapéuticas de las HBPM es importante para adecuar las dosis y de esta manera obtener el mejor resultado terapéutico. El comportamiento de las diferentes HBPM en términos de su efecto anti Xa se valora mediante el uso del método amidolítico. **El monitoreo rutinario de las heparinas de bajo peso molecular mediante la determinación de antifactor Xa no está indicado de manera rutinaria en la práctica cotidiana, excepto en situaciones especiales, como son pacientes obesos, embarazo e insuficiencia renal.**

Las HBPM tienen menor efecto sobre la función y agregación plaquetaria, a diferencia de la heparina no fraccionada. Como resultado de esto, la incidencia de trombocitopenia con HBPM es menor. La liberación del factor plaquetario 4 en respuesta a la HBPM es menor, por lo que disminuye el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.

**Biodisponibilidad.-** Todas las HBPM presentan una excelente absorción una vez depositadas en el tejido subcutáneo, y tienen una mejor biodisponibilidad que las heparinas no fraccionadas. La actividad antifactor Xa es de 90%; la vida media de la HBPM después de su

inyección subcutánea es dos a cuatro veces mayor (3 a 18 horas) en comparación con la heparina estándar. La vía intravenosa de las HBPM se utiliza en pocas ocasiones. El efecto de su mejor biodisponibilidad es su vida media más prolongada, que permite la administración una vez al día, ya sea como profiláctica o en dosis terapéuticas; para esta última es recomendable la dosificación cada 12 horas. Después de la aplicación de una dosis única la curva de dosis-respuesta es muy predecible, lo que ha favorecido su empleo aun sin el monitoreo por laboratorio. Esta característica de las heparinas de bajo peso molecular se debe en gran parte a que, a diferencia de las heparinas no fraccionadas, no se unen a proteínas plasmáticas. <sup>51, 53</sup>

**Farmacocinética.-** Las HBPM se absorben del tejido subcutáneo, tienen una biodisponibilidad de 90% y se excretan por vía renal; después de la administración subcutánea el tiempo medio del pico de actividad antifactor Xa es de tres a cuatro horas. La farmacocinética en relación a la actividad antifactor Xa es lineal. Como efecto de esto, la aclaración corporal y la excreción son dosis-dependientes, lo cual difiere de las heparinas no fraccionadas. Las HBPM no cruzan la barrera placentaria. Diferentes estudios han demostrado que no hay evidencia de actividad antifactor Xa en la circulación fetal dos a siete horas después de su aplicación. <sup>51, 52</sup>

**Las HBPM tienen varias ventajas sobre la heparina no fraccionada, dentro de las que destacan:**

- Mejor biodisponibilidad.
- Vida media dos a cuatro veces más prolongada.
- Eliminación dosis-dependiente.
- Baja fijación a proteínas plasmáticas, incluyendo factor plaquetario 4, glicoproteína rica en histidina, fibronectina, vitronectina y factor de von Willebrand.
- No alteran la fibrinólisis, agregación plaquetaria o pruebas globales de coagulación.
- No requieren monitoreo con pruebas de coagulación convencionales, como son TP, o TTP
- Su aplicación en una sola dosis o en dos dosis por día tiene un efecto antitrombótico predecible.
- Pueden usarse como tratamiento ambulatorio.
- Reducen costos.

### **DOSIS DE USO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM) EN TROMBOPROFILAXIS**

HBPM	Antifactor Actividad Xa/IIa	Dosis profiláctica para ETV	Dosis Terapéutica para ETV
------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------------

Enoxaparina sódica	2.7/1	20 a 40 mg/24 h	100 UI/Kg/día c/12 h
Dalteparina sódica	2.1/1	2 500 a 5 000 UI/24 h o 2 500 UI cada 12 h	100 UI/Kg./día c/12 h
Nadroparina	3.2/1	3 075 UI/24 h	170 UI/kg/día c/12 h o 24 h
Tinzaparina sódica	1.9/1	2 500 a 4 500 UI/24 h	175 UI/Kg/c/12 h
Ardeparina sódica	2.0/1	100 UI/Kg/día c/12 h	ND
Reviparina sódica	3.5/1	1432 a 3 436 UI, Antifactor Xa Cada 24 h	142 UI/kg/día c/12 h

ND = no disponible.

## HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN SITUACIONES ESPECIALES

Como fue comentado, las HBPM tienen una farmacocinética y un comportamiento predecibles en la mayoría de los enfermos, pero hay situaciones en las cuales deben ajustarse las dosis y monitorear su actividad anticoagulante, como son:

- **Obesidad.**
- **Insuficiencia renal.**
- **Embarazo.**

La mayoría de la literatura en relación a este tópico involucra estudios farmacocinéticos de la concentración de la HBPM, con énfasis en depuración, patrones de eliminación, vida media y volumen de distribución, debido a que, si estos parámetros se modifican, las dosis recomendadas pueden condicionar niveles subóptimos o supratrapéuticos predisponiendo a trombosis o hemorragia, respectivamente.

En estos escenarios, el monitoreo del efecto anticoagulante a través del ensayo anti Xa es fundamental. **La monitorización debe iniciarse después de la tercera dosis y los niveles pico deberán medirse cuatro horas después de aplicada la dosis.** Se han recomendado niveles pico anti Xa de 0.1 a 0.2 UI/mL para la profilaxis de ETV. Los niveles terapéuticos de anticoagulación completa son de 0.4 a 1.1 UI/mL para dosificación dos veces al día y para monoterapia de 1.0 a 2.0 UI/mL. **La mayoría de los estudios clínicos en el ámbito cardiovascular recomiendan niveles anti Xa en el rango de 0.5 a 1 UI/mL.** Niveles plasmáticos por arriba de 1.5 UI/mL se asocian con mayor riesgo de sangrado. A pesar de los datos ya comentados, la utilidad clínica de la determinación de niveles anti Xa tiene limitaciones y no todos los laboratorios están equipados para realizar esta determinación.

**Insuficiencia renal.-** Debido a que las HBPM se eliminan fundamentalmente por vía renal, deberá adecuarse su dosificación en este grupo de enfermos. Estudios farmacocinéticos en enfermos con depuración de creatinina menor de 10 mL/min, han mostrado que la vida media

de las HBPM se incrementa de 1.5 a 2 veces. Un estudio con enoxaparina demostró que la depuración anti Xa fue 39% más baja en el control cuando la depuración de creatinina disminuía por debajo de 30 mL/min. En otro estudio que incluyó 445 pacientes con enfermedad cardiovascular, la eliminación de la enoxaparina se redujo en 22% cuando la depuración de creatinina se reducía por debajo de 40 mL/min. La complicación más importante en estos pacientes es la hemorragia, la cual puede llegar a tener una incidencia hasta de 30%. Se ha establecido que los enfermos con depuración de creatinina por debajo de 30 mL/min que requieran el empleo de HBPM deberán ser monitorizados rutinariamente con anti Xa y vigilarse estrechamente para descartar de manera temprana un sangrado. La enoxaparina ha sido la HBPM más estudiada en enfermos con insuficiencia renal, sin embargo cuando la insuficiencia renal se acompaña de síndrome coronario agudo o tromboembolia pulmonar, esta se acumula y causa más complicaciones de sangrado que otras HBPM. <sup>64, 48, 154</sup>

**Obesidad.-** Las HBPM se distribuyen fundamentalmente en el espacio intravascular, de tal manera que su volumen de distribución es semejante al volumen plasmático. El volumen plasmático no aumenta de manera significativa conforme se gana peso; por lo tanto, el volumen de distribución de las HBPM no parece modificarse significativamente en los obesos. El peso y el índice de masa corporal correlacionan mejor con la depuración de las HBPM, por lo que es recomendable ajustar y calcular la dosis al peso ideal. En un estudio en el que se evaluó la farmacocinética de la enoxaparina en pacientes obesos a dosis de 1.5 mg/kg, no se encontró modificación en los niveles anti Xa cuando se compararon con el control. En un análisis retrospectivo de 807 pacientes que recibieron 40 mg diarios de enoxaparina para profilaxis de ETV posterior a cirugía ortopédica, se encontró que el riesgo de trombosis era mayor con IMC mayor de 32.

De los diferentes estudios publicados, únicamente se han encontrado cambios farmacocinéticos menores en los pacientes obesos, y en la mayoría de los casos estas modificaciones no son lo suficientemente significativas para recomendar ajuste en las dosis. A pesar de que se ha sugerido que el monitoreo anti Xa se recomienda en este grupo de pacientes, su interpretación es controversial. **Se ha tornado un punto de corte de 150 kg para ajustar la dosis de HBPM, en donde se recomienda el monitoreo para evitar complicaciones.** <sup>69, 72</sup>

**Embarazo.-** El embarazo condiciona un estado trombótico asociado a mayor riesgo de ETV. La preeclampsia, eclampsia, cesárea, obesidad, insuficiencia venosa y enfermedad valvular cardíaca son factores que incrementan el riesgo tromboembólico. La trombofilia es común, y se estima que 20% de las mujeres embarazadas tienen predisposición genética a la trombosis. Las indicaciones de anticoagulación en el embarazo incluyen profilaxis o tratamiento de ETV, uso previo de anticoagulantes en forma crónica y el riesgo de pérdida fetal. A diferencia de la warfarina, las heparinas no fraccionadas y las de bajo peso molecular no cruzan la placenta ni tienen potencial teratogénico. Los problemas asociados al empleo de HBPM en el embarazo son requerimiento de monitoreo frecuente y el desarrollo de osteoporosis cuando el tratamiento se extiende a más de 6 meses. Hasta 30% de las mujeres embarazadas tratadas con heparina no fraccionada pierden por lo menos 10% de su masa ósea y 2% desarrollan fracturas vertebrales. Por estos motivos, **las HBPM son una alternativa para la anticoagulación en el**

**embarazo, debido a que no cruzan la placenta, son fáciles de dosificar y tienen un bajo riesgo de osteoporosis.** Dos grandes estudios realizados en Inglaterra confirmaron la seguridad y eficacia de la enoxaparina durante el embarazo. Un estudio francés que involucró a 600 mujeres embarazadas no mostró complicaciones asociadas al empleo de HBPM. En un metaanálisis en el que se incluyeron 40 estudios con un total de 728 mujeres embarazadas, las HBPM utilizadas fueron enoxaparina 27%, dalteparina 47% y otras HBPM; las complicaciones fueron: 27 casos de hemorragia, nueve eventos tromboembólicos, ocho trombosis venosas profundas, cuatro embolismos pulmonares, cuatro tromboflebitis, 12 casos de preeclampsia, dos fracturas osteoporóticas y un desprendimiento placentario. De este estudio se concluye que las HBPM son seguras y efectivas como agentes antitrombóticos durante el embarazo.

Aunque el embarazo incrementa el volumen de distribución, las dosis estándar de HBPM son adecuadas para la mayoría de los pacientes. Para la **prevención** de ETV se recomienda cada 24 horas la dalteparina 5000 U SC o enoxaparina 40 mg, Cuando la enfermedad tromboembólica venosa está **confirmada** y de conocer el peso del paciente, se recomiendan dosis de 1 mg/kg de enoxaparina cada 12 horas o 200 U/kg de dalteparina cada 24 horas con monitoreo periódico anti Xa. **En un documento reciente publicado por el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, se recomienda el uso de enoxaparina en el embarazo con dos precauciones:**

1. Las HBPM no se recomiendan en mujeres embarazadas con válvulas cardíacas protésicas.
2. Las HBPM no deberán usarse 24 a 48 horas antes de la realización del bloqueo epidural. <sup>73</sup>

**COMPARACION ENTRE HEPARINA NO FRACCIONADA Y  
HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR**

<b>Heparina no fraccionada</b>		<b>Heparina de bajo peso molecular</b>
<b>Acción</b>	Anti-XIII, XIa, IXa, VIIa, antitrombina	Principalmente sobre Xa
<b>Vía de administración</b>	Subcutánea intravenosa	Subcutánea
<b>Absorción desde la vía subcutánea</b>	Lenta	Mejorada
<b>Ligaduras a proteínas</b>	Proteínas plasmáticas y sobre endotelio	Reducida
<b>Bidisponibilidad</b>	Subcutánea: 10 a 30% a dosis bajas; 90% a dosis mayores Intravenosa: por definición-100%	>90%
<b>Vida media efectiva</b>	Subcutánea: 1 a 5 horas Intravenosa: 30 min.	4 horas
<b>Variación individual entre dosis y con la misma dosis</b>	Amplia	Mínima
<b>Monitoreo</b>	TTP	No requerido (actividad anti-Xa)
<b>Eliminación</b>	Hígado y riñón	Riñón

# ANESTESIA Y TROMBOPROFILAXIS

De acuerdo con varias publicaciones, estudios multicéntricos, se puede concluir que los **factores de riesgo** asociados al desarrollo de hematoma epidural después de anestesia neuroaxial son:

- Bloqueo técnicamente difícil.
- Punción hemática.
- Uso de anticoagulantes en el tiempo peribloqueo.
- Asociación anticoagulación/retiro de catéter.

Ante la evidencia de la asociación del uso de anticoagulantes y hematomas epidurales la **SOCIEDAD AMERICANA DE ANESTESIA REGIONAL (ASRA)** en relación al uso de anticoagulantes y anestesia regional ha emitido las siguientes recomendaciones: <sup>86, 88</sup>

## ANTICOAGULANTES ORALES:

- a. Los anticoagulantes orales deberán ser **suspendidos antes de cualquier procedimiento** de bloqueo neuroaxial, el cual debe realizarse hasta que se normalicen el TP y el INR.
- b. Se deberá tener extrema **precaución de no realizar procedimientos neuroaxiales** en pacientes que reciban de manera conjunta anticoagulantes orales, heparina o antiinflamatorios no esteroideos.
- c. Es prioritario realizar **TP e INR** si la primera dosis de derivados cumarínicos profiláctica para algún procedimiento quirúrgico se aplicó en las primeras 24 horas o se requirió de más de una dosis.
- d. Deberá realizarse **TP e INR diariamente** si el paciente se encuentra con tratamiento con dosis bajas de cumarina, antes de pensar en realizar un procedimiento neuroaxial.
- e. Ante la presencia de TP e INR prolongados, la decisión **de retirar el catéter epidural** deberá ser cautelosa y en base a los niveles de anticoagulación y al juicio clínico.
- f. En pacientes con anticoagulación crónica y en los que se planea realizar anestesia neuroaxial, el **anticoagulante deberá suspenderse cuatro a cinco días antes** y confirmar que los tiempos de coagulación (TP e INR) se normalicen.
- g. **El catéter epidural deberá retirarse** antes de que el INR sea mayor de 1.5. Si el INR es mayor de 3, el catéter no deberá retirarse y la anticoagulación deberá ser suspendida.

*La Sociedad Belga de Anestesiología y Reanimación recomienda que el catéter epidural sea retirado cuando el INR sea menor de 1.2. La Sociedad Alemana de Anestesiología y Terapia Intensiva es más estricta en este aspecto y no recomienda el empleo de anestesia epidural en pacientes que reciben warfarina o algún otro anticoagulante oral.* <sup>89, 90</sup>

## USO DE ASPIRINA®, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, INHIBIDORES DE COX-2, AGENTES ANTIPLAQUETARIOS:

- a. **No se recomienda la suspensión de la Aspirina®** antes del bloqueo neuroaxial ni contraindica su empleo la realización de éste. Es prudente continuar la Aspirina® si no hay contraindicación quirúrgica.
- b. No hay riesgo aparente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, pero de acuerdo al **Consenso Español y a las recomendaciones de la Sociedad Alemana de Anestesiología, la Aspirina® y los antiinflamatorios no esteroideos deberán suspenderse antes de programar un procedimiento neuroaxial.**
- c. No hay datos en relación al empleo de combinaciones de agentes antiplaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos y el riesgo de desarrollo de hematoma epidural después de procedimiento neuroaxial, por lo que se debe **ser cauteloso cuando se decide emplear esta técnica anestésica en pacientes bajo dicho tratamiento.**
- d. El riesgo se incrementa de manera significativa cuando se asocia con **HBPM.**
- e. La ticlopidina y el clopidogrel deberán suspenderse antes de programar un procedimiento neuroaxial. Por su vida media, la **ticlopidina deberá suspenderse 14 días** antes del procedimiento y el **clopidogrel siete días previos a la anestesia neuroaxial.** La decisión de realizar un procedimiento neuroaxial bajo efecto de estos medicamentos deberá ser tomada con un juicio clínico muy profundo valorando el riesgo beneficio.
- f. Los inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa deberán ser suspendidos 48 horas con el uso de abciximab y ocho horas para eptifibatide y tirofiban previo al procedimiento de bloqueo neuroaxial. Es importante mencionar aquí que el Consenso Español hace la misma recomendación en relación a abciximab, pero recomienda suspender el eptifibatide y el tirofiban 24 horas antes.

#### **FIBRINOLÍTICOS:**

- a. Los pacientes tratados con fibrinolíticos tienen un riesgo extremadamente alto de desarrollar hematoma epidural después de anestesia neuroaxial, por lo que **su uso contraindica de manera absoluta el procedimiento neuroaxial.**

#### **HEPARINA NO FRACCIONADA:**

- a. No existe contraindicación para la realización de bloqueo neuroaxial en pacientes que reciben **minidosis de heparina no fraccionada (5 000 unidades subcutáneas cada 12 horas).**
- b. Deberá **confirmarse la cuenta plaquetaria en cualquier paciente que recibe heparina no fraccionada** por más de cuatro días antes de aplicar un bloqueo neuroaxial para excluir el síndrome de trombocitopenia inducida por la heparina. Lo mismo deberá realizarse antes de retirar el catéter epidural.
- c. **La anticoagulación con heparina no fraccionada deberá iniciarse una hora después de la punción o del retiro del catéter.**
- d. La administración de heparina no fraccionada dentro de la hora de la punción epidural incrementa el riesgo de hematoma espinal en más de 10 veces. **La heparina no fraccionada debe ser discontinuada dos a cuatro horas antes y verificar el aTTP previo al retiro del catéter.**

- e. La heparina no fraccionada, aun a dosis bajas, cuando se combina con agentes antiplaquetarios o que alteren la hemostasia, incrementa de manera significativa el riesgo de hematoma espinal.

Basados en estas recomendaciones, la heparina no fraccionada puede ser administrada con aceptable seguridad y bajo riesgo en el posoperatorio, sobre todo cuando se inicia una hora después de haber hecho la punción. En los enfermos con catéter epidural que requieran heparina no fraccionada por vía intravenosa, se requiere tener especial consideración, ya que su retiro deberá ser una vez que sea suspendida la heparina y el aTTP se encuentre en rango normal, reiniciando la infusión o la dosis una hora después. Si el paciente es heparinizado inadvertidamente y aún tiene el catéter epidural (control del dolor), deberán seguirse las recomendaciones ya comentadas.

**HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR.-** Las HBPM son usadas en el manejo profiláctico de la ETV en un gran número de procedimientos quirúrgicos, fundamentalmente en enfermos sometidos a cirugía ortopédica, cirugía oncológica y en diferentes situaciones clínicas que son potencialmente candidatas a tratamiento quirúrgico. Sin embargo, el uso de HBPM en el periodo perioperatorio en pacientes que serán sometidos a anestesia neuroaxial requiere un abordaje clínico juicioso y basado en la evidencia científica. La enoxaparina fue la primera HBPM aprobada por la FDA para tromboprolaxis en pacientes ortopédicos sometidos a reemplazo articular. Las guías iniciales en Europa recomendaban 40 mg/día, para pacientes de alto riesgo y en EUA la dosis recomendada era de 30 mg dos veces por día. Posterior a estas políticas, se describieron los primeros casos de hematomas espinales secundarios a la práctica de anestesia neuroaxial en pacientes que recibían HBPM y la incidencia de éstos se reportó en 1: 3 000 procedimientos. La mayoría de los hematomas espinales se presentaron en mujeres de edad avanzada sometidas a cirugía ortopédica lo que en un análisis *post hoc* se atribuyó a un sesgo de selección o a una mayor susceptibilidad de esta población de enfermos. Por lo anterior, se concluyó que la administración de HBPM antes o después de la anestesia neuroaxial requiere un cuidadoso manejo y monitoreo para poder obtener los máximos beneficios del procedimiento neuroaxial y del tratamiento tromboproláctico con un riesgo lo suficientemente bajo de desarrollo de hematoma epidural para poder llevar a cabo el tratamiento. **Por este motivo, las recomendaciones del segundo consenso de la ASRA son los siguientes:**

- a. Al iniciar profilaxis para ETV con HBPM a dosis convencionales en el preoperatorio, **la anestesia neuroaxial debe retardarse de 10 a 12 horas.**
- b. Cuando se emplean **dosis más altas** de las convencionales, el intervalo para el procedimiento neuroaxial debe prolongarse a 24 horas, entendiéndose por dosis elevadas las siguientes:
  - Enoxaparina: 1 mg/kg cada 12 horas.
  - Enoxaparina: 1.5 mg/kg cada 24 horas.
  - Dalteparina: 120 unidades/kg cada 12 horas.
  - Dalteparina: 200 unidades/kg cada 24 horas.
  - Tinzaparina: 120 unidades cada 24.

- c. **La primera dosis de HBPM se iniciará 24 horas después del procedimiento neuroaxial,** cuando se inicia el tratamiento a base de dos dosis al día de HBPM.
- d. **El retiro del catéter epidural se realizará dos horas antes de la primera dosis en tratamientos en base a dos dosis diarias.**
- e. Los **catéteres epidurales están contraindicados** cuando se dosifican las HBPM dos veces al día.
- f. **Para tratamientos con HBPM en base a una sola dosis, la primera dosis se iniciará seis a ocho horas después del procedimiento neuroaxial. Los catéteres epidurales podrán ser usados de acuerdo al juicio clínico, pero deberán ser retirados 10 a 12 horas después de la última dosis de HBPM, las cuales deberán reiniciarse dos horas después del retiro del catéter.**
- g. Reevaluar periódicamente al paciente para diagnosticar de manera temprana un hematoma espinal, tomando en cuenta que hasta 10% de los catéteres epidurales se desplazan inintencionadamente.

Para disminuir aún más el riesgo de hematoma espinal con la asociación de HBPM y anestesia espinal, se recomienda, aunque no está universalmente aceptado, sobre todo en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, la determinación de actividad anti Xa, con lo cual se puede reducir aún más la incidencia de esta temible complicación. En su último consenso, la ASRA amplió sus recomendaciones para el empleo de otros anticoagulantes, como son pentasacárido e inhibidores de trombina.

De 20 a 50% de los enfermos que son sometidos a algún procedimiento quirúrgico toman algún tipo de terapia alternativa a base de suplementos herbales. Los suplementos herbales, como son el ajo, ginkgo biloba, ginseng, alfalfa, jengibre y compuestos que contengan vitamina E (suplementos vitamínicos) tienen acciones anticoagulantes significativas. <sup>91</sup>

1. Ajo y jengibre: inhibición de la agregación plaquetaria.
2. Ginseng: componentes antiplaquetarios.
3. Alfalfa, manzanilla, ginseng: componentes cumarínicos.
4. Vitamina E: reducción de la producción plaquetaria de tromboxano.
5. Ginkgo biloba: inhibición de la agregación plaquetaria.

Es importante mencionar que todos estos componentes herbales y multivitamínicos deberá suspenderse cinco a siete días antes del procedimiento neuroaxial

## TECNICAS NEUROAXIALES Y ANTICOAGULACION \*

Anticoagulación	Localización del bloqueo neuroaxial cuando se inicio la terapia anticoagulante	Reinicio de la terapia anticoagulante después del bloqueo neuroaxial	Remoción del catéter bajo tratamiento anticoagulante	Reinicio del tratamiento anticoagulante después de la remoción de catéter	Comentarios
<b>Heparina no fraccionada</b>					
<b>Profiláctica, dosis bajas, SC</b>	<b>Alemania:</b> esperar $\geq 4$ horas después de la última dosis. <b>EUA:</b> no requiere intervalo; deberá recordarse el pico de concentración de heparina a las 2 horas después de la inyección SC; cuándo se anticipa dificultad en la colocación del bloqueo, posponer la aplicación de la primera dosis hasta la colocación del bloqueo	<b>Alemania:</b> intervalo $\geq 1$ hora hasta la siguiente dosis (punción sanguínea 1 a 2 horas). <b>EUA:</b> no se requiere tiempo de intervalo; deberá recordarse el pico de concentración de la heparina a las 2 horas después de la inyección SC	<b>Alemania:</b> esperar $\geq 4$ horas después de la última dosis y control con TTP/TCA. <b>EUA:</b> no se requiere tiempo de intervalo, deberá recordarse el pico de concentración de heparina a las 2 horas después de inyección SC	<b>Alemania:</b> esperar $\geq 1$ hora después hasta la siguiente dosis <b>EUA:</b> no se requiere tiempo de intervalo, deberá recordarse el pico de concentración de heparina a las 2 horas después de inyección SC	Control de plaquetas (TIH) $> 5$ días. <b>Alemania:</b> el análisis individual de riesgo/beneficio después del trauma agudo por bloqueo neuroaxial se reduce con vigilancia neurológica $< 4$ horas
<b>Terapéutica, dosis altas, IV e intraoperatoria</b>	<b>Alemania:</b> esperar $\geq 4$ horas después de la última dosis y control con TTP/TCA	Intervalo $\geq 1$ hora hasta la siguiente dosis (punción sanguínea 1 a 2 horas); no es dosis terapéutica. Decisión individual: 6 a 12 horas, retrasar la cirugía, pero no es obligatorio.	<b>Alemania:</b> esperar $\geq 4$ horas después de la última dosis y control con TPT/TCA. <b>EUA:</b> esperar 2 a 4 horas después de la última dosis y control con TPT/TCA	Intervalo $\geq 1$ hora hasta la siguiente dosis	Control de plaquetas (TIH) <b>EUA:</b> evitar estos procedimientos en pacientes con otras coagulopatías, uso concomitante de la terapia antiplaquetaria; la HBPM y los anticoagulantes orales pueden incrementar el riesgo de sangrado. No es posible estimar riesgo de anticoagulación en cirugía cardiaca
<b>HBPM</b>					
<b>Profiláctica (1 x día)</b>	Esperar $> 10$ a 12 horas después de la última dosis	Intervalo de 2 a 4 horas hasta la siguiente dosis	Esperar $> 10$ a 12 horas después de la última dosis	Intervalo $> 2$ a 4 horas hasta la siguiente dosis	Si requiere punción venosa: retrasar el inicio de
<b>Europa</b>					
<b>Profiláctica (2 x día)</b>	ND (primera dosis 24) horas después de	Intervalo de 24 horas en posoperatorio antes de la	Retirar antes del inicio	Iniciar la primera dosis 2 horas después del retiro del	
<b>EUA</b>					

Anticoagulación	Localización del bloqueo neuroaxial cuando se inicio la terapia anticoagulante	Reinicio de la terapia anticoagulante después del bloqueo neuroaxial	Remoción del catéter bajo tratamiento anticoagulante	Reinicio del tratamiento anticoagulante después de la remoción de catéter	Comentarios
<b>Profiláctica (1 x día) EUA</b>	postoperatorio; sin embargo se inicia la terapia, esperar 10 a 12 horas después de la última dosis  ND (primera dosis 24 horas después de postoperatorio)	dosis inicial  Primera dosis de 6 a 8 horas después de la última dosis		catéter  Intervalo > 2 horas hasta la siguiente dosis	terapia con HBPM por 24 horas; no se requiere posponer la cirugía
<b>Terapéutica</b>	Contraindicaciones relativa >24 horas después de la última dosis	<b>Alemania:</b> intervalo >2 a 4 horas hasta la siguiente dosis. <b>EUA:</b> no se discute sobre el intervalo, pero se prefiere bloqueo subaracnoideo sobre anestesia espinal	<b>Alemania:</b> intervalo >2 a 4 horas hasta la siguiente dosis. <b>EUA:</b> no se discute sobre el intervalo, pero se prefiere bloqueo subaracnoideo sobre anestesia espinal	<b>Alemania:</b> intervalo >2 a 4 horas hasta la siguiente dosis. <b>EUA:</b> no se discute sobre el intervalo, pero se prefiere bloqueo subaracnoideo sobre anestesia espinal	
<b>Fondaparinux (inhibidor selectivo de F Xa)</b>	ND (primera dosis a las 6 horas del postoperatorio)		>20 a 22 horas después de la última dosis e intervalo >2 a 4 horas hasta la siguiente dosis		Quando la depuración de creatinina sea <30 mL/min, el catéter deberá retirarse >36 a 42 horas después de la última dosis (control de laboratorio con pruebas anti Xa)
<b>Danaparoide (inhibidor de F Xa)</b>	Omitir dosis (primera) preoperatorio; omitir la colocación del catéter		ND		
<b>Hirudina (inhibidor de trombina)</b>	>8 a 10 horas después de la última dosis Intervalo de 2 a 4 horas hasta la siguiente dosis		>8 a 10 horas después de la última dosis >2 a 4 horas hasta la siguiente dosis		No se combina con otros anticoagulantes
<b>Melagatran Ximegatran (inhibidor de trombina)</b>	>8 a 10 horas después de la última dosis Intervalo de 2 a 4 horas		>8 a 10 horas después de la última dosis >2 a 4 horas hasta la		Posible acumulación cuando existe deterioro de la función renal

Anticoagulación	Localización del bloqueo neuroaxial cuando se inicio la terapia anticoagulante	Reinicio de la terapia anticoagulante después del bloqueo neuroaxial	Remoción del catéter bajo tratamiento anticoagulante	Reinicio del tratamiento anticoagulante después de la remoción de catéter	Comentarios
<b>Coumadín</b>	hasta la siguiente dosis No se especifica tiempo de intervalo, solo requiere <b>INR &lt; de 1.4</b>		siguiente dosis <b>INR &lt; 1.4</b> ; la siguiente dosis será inmediatamente posterior a la remoción		
<b>ASA</b>	Sin contraindicación (cuando no se combina con heparina a AINEs)		Sin contraindicación (cuando no se combina con heparina a AINEs)		
<b>AINEs</b>	Sin contraindicación		Sin contraindicación		
<b>ASA y AINEs</b>	Contraindicación relativa (dosis-dependiente)		Contraindicación relativa		Cuando el conteo de plaquetas sea normal, incluyendo función plaquetaria > 2 días para ASA y > 1 día para AINEs, excepto piroxicam y tenoxicam
<b>ASA y heparina</b>	Cuando la última dosis de ASA se administró tres días antes, deberá evaluarse el riesgo/beneficio individual con examen físico y pruebas de laboratorio (incluyendo cuenta de plaquetas, tiempo de sangrado y AFP-100)				Punción difícil o con sangrado: poner intermitentes las siguientes dosis de heparina
<b>Inhibidores selectivos de COX-2</b>	Sin contraindicación		Sin contraindicación		
<b>Ticlopidina</b>	≥ 10 días		≥ 10 días		
<b>Clopidogrel</b>	≥ 7 días		≥ 7 días		

Anticoagulación	Localización del bloqueo neuroaxial cuando se inicio la terapia anticoagulante	Reinicio de la terapia anticoagulante después del bloqueo neuroaxial	Remoción del catéter bajo tratamiento anticoagulante	Reinicio del tratamiento anticoagulante después de la remoción de catéter	Comentarios
<p><b>ASA y clopidogrel</b></p> <p><b>Antagonistas GII/GIII</b></p>	<p>Uso intermitente de ASA &gt; 2 días y clopidogrel &gt;7 días</p> <p>Contraindicado</p>		<p>Contraindicado</p>		<p>Contraindicación debida a la falta de experiencia y a la combinación frecuente con otros anticoagulantes</p>

*\* Recomendaciones a seguir de acuerdo al consenso ASRA y de otras sociedades en relación a anticoagulación y bloqueo neuroaxial.*

# EPIDEMIOLOGIA Y PROTOCOLOS DE RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

La anticoagulación profiláctica en pacientes quirúrgicos y las consideraciones a tomar en cuenta al practicar anestesia neuroaxial se han desarrollado en base a un gran número de estudios científicos, de cuyo análisis sistematizado y metodológico se han desprendido guías basadas en evidencia que se han publicado en un gran número de revistas médicas y se han presentado en diferentes foros científicos. La más actualizada hasta el momento, es la **publicada en el año 2004 en la Séptima Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians.** <sup>92</sup>

La profilaxis de la ETV se basa en la alta prevalencia de ésta, los efectos adversos que pueden llegar a ser mortales de no seguir protocolos de profilaxis antitrombótica y en la efectividad de estas maniobras, tomando en cuenta el riesgo absoluto tan alto de la ETV en diferentes escenarios médico-quirúrgicos.

Las estrategias profilácticas dependerán del riesgo tromboembólico en los pacientes quirúrgicos, lo que es importante tomar en cuenta para optimizar el manejo y tomar la mejor decisión clínica.

**CIRUGÍA GENERAL.-** En pacientes sometidos a cirugía general sin profilaxis, la incidencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar es de 15 a 30% y de 0.2 a 0.9%, respectivamente. **Los procedimientos quirúrgicos mayores en pacientes con patologías asociadas** como cáncer, quimioterapia, duración del procedimiento, edad avanzada, obesidad y ETV previa incrementan significativamente el riesgo. En ausencia de profilaxis el riesgo de ETV es menor después del empleo de anestesia espinal o epidural en comparación a la anestesia general. La primera semana del postoperatorio es la de mayor riesgo para que se presenten complicaciones tromboembólicas, pero éstas se han descrito incluso dos o tres semanas después de que el paciente fue dado de alta. <sup>17, 19</sup>

La cirugía laparoscópica condiciona la activación del sistema de coagulación y de la fibrinólisis. La cirugía laparoscópica por el neumoperitoneo y la posición de Trendelenburg reversa reducen el retomo venoso y desencadenan un estado de éstasis venosa. El riesgo de ETV se considera bajo en base a diversos estudios. En un estudio en el que se investigó la incidencia de ETV posterior a colecistectomía laparoscópica, su incidencia fue de 0.3%.

Un gran metaanálisis comparó la anticoagulación profiláctica con heparina no fraccionada vs. no profilaxis o placebo. La incidencia de ETV se redujo de 22 a 9%, el embolismo pulmonar

sintomático de 2 a 1.3% y el embolismo pulmonar fatal de 0.8 a 0.3%, y todas las causas de mortalidad de 4.2 a 3.2%. La hemorragia se presentó en 5.9% de los enfermos. Estos resultados se verificaron en otro metaanálisis. A partir de estos y otros estudios, se concluyó que la heparina no fraccionada a dosis de 5 000 U cada 12 horas por vía subcutánea es una maniobra de alto impacto en la prevención de la ETV y la mortalidad.<sup>93, 94</sup>

Las HBPM han sido evaluadas extensamente en pacientes sometidos a cirugía general, comparando diferentes regímenes, dosificaciones, tipos de heparina y comparándola incluso con la heparina no fraccionada. Todos los estudios clínicos realizados y los metaanálisis muestran los mismos hallazgos: las HBPM reducen el riesgo de ETV en más de 70%

Para pacientes sometidos a cirugía general, la heparina no fraccionada y las HBPM tienen una eficacia similar en relación a la disminución del riesgo tromboembólico;<sup>95</sup> la ventaja de las HBPM sobre la no fraccionada incluye que en las primeras se aplican solamente una vez al día y el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina es menor.

En los pacientes sometidos a cirugía oncológica se recomienda prolongar la profilaxis con HBPM dos a tres semanas después de su egreso hospitalario. En enfermos quirúrgicos en los cuales está contraindicada la anticoagulación, incluso profiláctica, deberán ser manejados con dispositivos de compresión neumática intermitente o medias de compresión graduada.

### **Recomendaciones:**<sup>92</sup>

1. En pacientes quirúrgicos de bajo riesgo que son sometidos a un procedimiento menor y que no tienen factores de riesgo adicionales, se recomienda exclusivamente la movilización temprana. No se recomienda el uso de otras medidas profilácticas (**grado 1C**).
2. Para pacientes quirúrgicos con riesgo moderado que son sometidos a un procedimiento menor, con edad entre 40 y 60 años o que tienen factores de riesgo adicionales, o aquéllos que son sometidos a cirugía mayor y tienen más de 40 años sin factores de riesgo adicionales, se recomienda profilaxis con heparina no fraccionada a dosis de 5 000 unidades subcutáneas cada 12 horas o HBPM a dosis < 3 400 unidades por día (**grado IA**).
3. Pacientes sometidos a cirugía general de alto riesgo. Se recomienda profilaxis con heparina no fraccionada a dosis de 5 000 unidades tres veces al día o HBPM a dosis > 3 400 unidades por día (**grado IA**).
4. En pacientes quirúrgicos de alto riesgo que tengan asociados otros factores de riesgo, se recomienda que, además de los métodos farmacológicos citados en el punto 3, se combinen con métodos no farmacológicos, como son medias de compresión graduada o dispositivos de compresión neumática intermitente (**grado IA**).
5. En pacientes quirúrgicos de alto riesgo que son sometidos a cirugía oncológica se recomienda prolongar la terapia antitrombótica con HBPM una vez que son dados de alta del hospital (**grado 2A**).

*Se han hecho muchos ensayos controlados aleatorios y metaanálisis para comparar la heparina no fraccionada y la HBPM en la profilaxis de ETV. El conjunto de los resultados muestran que la HBPM es tan*

*efectiva como la heparinas no fraccionadas para reducir la incidencia de ETV sintomática (> 60-70% de reducción de la tasa)* <sup>147</sup>

*En general, las tasas de hemorragia perioperatoria parecen similares con heparinas no fraccionadas que con HBPM. Sin embargo, la HBPM en dosis superiores a 3.400 U/día se puede asociar con tasas de hemorragia más altas. El efecto sobre la mortalidad global de profilaxis con estos dos tipos de heparina esta bien documentado. En ensayos controlados aleatorios, la HBPM no ofrece ventajas adicionales sobre las heparinas de alto peso molecular en lo que respecta a mortalidad global o embolia pulmonar fatal, aunque los estudios que evaluaron pacientes quirúrgicos de alto riesgo seleccionados, han demostrado ventaja las HBPM sobre la heparina convencional.* <sup>147</sup>

**CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA.-** El riesgo de ETV en cirugía laparoscópica es bajo. Hay pocos estudios clínicos en los que se valora la tromboprofilaxis en este grupo de enfermos con el empleo de HBPM (dalteparina 2 500 U/d o reviparina 1 750 U/d). En pacientes de alto riesgo, la profilaxis se extendió cinco a siete días después de la cirugía. El empleo de la tromboprofilaxis disminuye el riesgo de ETV en estos enfermos, aunque no se recomienda su uso rutinario, sino que después de una estrecha valoración de cada paciente, en particular en relación a su riesgo tromboembólico. <sup>104, 107</sup>

#### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

1. En cirugía laparoscópica rutinaria sin factores de riesgo asociados, se recomienda la movilización temprana. **NO** está indicada ninguna otra medida tromboprofiláctica (**grado IA**).
2. En cirugía laparoscópica con factores de riesgo asociados se recomienda la tromboprofilaxis con uno o más de los siguientes: heparina no fraccionada, HBPM o dispositivos mecánicos (**grado 1C**).

*La Sociedad Americana de Cirugía Gastro-Endoscópica ha recomendado el uso de tromboprofilaxis para procedimientos laparoscópicos, de acuerdo con las mismas guías aplicadas a intervenciones equivalentes. La Asociación Europea de Cirugía Endoscópica también ha recomendado el empleo habitual de la comprensión neumática intermitente en todas las operaciones laparoscópicas prolongadas.* <sup>147</sup>

**CIRUGÍA VASCULAR.-** Los enfermos sometidos a cirugía vascular tienen un elevado riesgo de ETV. **Factores potenciales de riesgo en cirugía vascular** incluyen: edad avanzada, isquemia de extremidades, cirugía prolongada y lesión venosa. La incidencia de enfermedad tromboembólica que se manifiesta clínicamente durante la estancia hospitalaria o que requiere rehospitalización en los primeros tres meses de la cirugía es de 2.5 a 2.9%. La incidencia de ETV después de cirugía aortoiliaca o aortofemoral es semejante a aquella observada en cirugía abdominal y pélvica. En ausencia de profilaxis, la incidencia de ETV es de 21%. <sup>24, 25</sup>

Los enfermos sometidos a cirugía vascular son un grupo muy especial de enfermos, pues habitualmente por su enfermedad de base reciben agentes antitrombóticos como parte de su terapéutica cotidiana (Aspirina®, clopidogrel, ticlopidina), o en el transoperatorio, durante el procedimiento vascular, requieren la infusión de heparina o dextranos, continuando en el postoperatorio con algún tipo de anticoagulación. A pesar de esto, el riesgo de ETV es de entre 12 y 20%. Los estudios clínicos de tromboprofilaxis que se han realizado son con base en el

empleo de heparina no fraccionada y enoxaparina, con lo cual se ha demostrado disminución del riesgo tromboembólico, pero el riesgo de hemorragia mayor es hasta de 2%. <sup>96, 97</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

1. En pacientes sometidos a cirugía vascular que no tienen factores de riesgo tromboembólico adicionales se recomienda no usar rutinariamente tromboprofilaxis (**grado 2B**).
2. En pacientes sometidos a cirugía vascular que tienen factores de riesgo tromboembólico adicionales se recomienda la profilaxis con heparina no fraccionada o HBPM (**grado 1C**).

**CIRUGÍA GINECOLÓGICA.-** En pacientes sometidas a cirugía ginecológica mayor, la incidencia de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y embolismo pulmonar fatal son comparables a las que se presentan en procedimientos quirúrgicos generales. **El riesgo se incrementa de manera significativa** cuando la cirugía es oncoginecológica, la edad es mayor de 60 años, hay insuficiencia venosa de miembros inferiores, radioterapia pélvica previa y abordaje transabdominal en contraste al transvaginal. <sup>20</sup>

Han aparecido varios estudios de tromboprofilaxis en cirugía ginecológica, en los cuales se demuestra que la heparina no fraccionada por vía subcutánea aplicada tres veces al día es tan efectiva como las HBPM, pero las HBPM son más efectivas en la prevención de ETV en pacientes con cáncer ginecológico. La profilaxis que combina heparina con medidas mecánicas puede aumentar la eficacia. <sup>98, 101</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

1. En procedimientos quirúrgicos ginecológicos de menos de 30 minutos de duración practicados para enfermedades benignas la medida tromboprofiláctica a seguir es la movilización temprana. **NO** se recomienda el empleo de alguna otra medida (**grado 1C**).
2. En cirugía ginecológica laparoscópica en la cual haya factores de riesgo tromboembólico se recomienda el empleo de tromboprofilaxis con alguno o combinación de las siguientes medidas (**grado 1C**):
  - Heparina no fraccionada.
  - Heparina de bajo peso molecular.
  - Medias de compresión graduada.
  - Dispositivos de compresión neumática intermitente.
3. Se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica en todas las pacientes sometidas a cirugía ginecológica mayor (**grado 1A**).
4. En cirugía ginecológica mayor para enfermedad benigna sin factores de riesgo asociados se recomienda heparina no fraccionada a dosis de 5 000 U subcutánea dos veces por día (**grado 1A**). Otras alternativas a emplear incluyen HBPM en una sola aplicación diaria a dosis menor de 3 400 unidades por día (**grado 1C**) o dispositivo de

compresión neumática intermitente previo a la cirugía y hasta que la paciente deambule (**grado 1B**).

5. En cirugía oncoginecológica y con factores de riesgo asociados para ETV se recomienda el uso de profilaxis con heparina no fraccionada a dosis de 5 000 U tres veces al día (**grado 1A**) o altas dosis de HBPM (>3 400 U/d) (**grado 1A**). Como alternativa se puede considerar el uso de compresión neumática intermitente hasta que la paciente sea dada de alta (**grado 1A**) o una combinación de heparina no fraccionada o HBPM más sistema mecánico de profilaxis (**grado 1C**).
6. En cirugía ginecológica mayor se sugiere que la profilaxis debe continuar hasta el alta hospitalaria (**grado 1C**), en enfermas con un riesgo particularmente elevado (>60 años, ETV previa o cirugía oncohematológica) se sugiere continuar la profilaxis dos a cuatro semanas después del alta (**grado 2C**).

**CIRUGÍA UROLÓGICA.-** El tromboembolismo venoso es una complicación común de la cirugía urológica mayor. Entre 1 y 5% de los enfermos presentan ETV. El embolismo pulmonar es la causa de muerte más frecuente en el postoperatorio y el embolismo pulmonar fatal se presenta en 1 de 500 enfermos. **Factores de riesgo asociados** son: edad avanzada, neoplasia, posición de litotomía en el transoperatorio y cirugía pélvica con o sin disección de ganglios linfáticos. <sup>21, 23</sup>

La ETV es la complicación no quirúrgica más frecuente de la cirugía urológica. Procedimientos como prostatectomía abierta, nefrectomía, trasplante renal, cistectomía radical y reconstrucción uretral se asocian a un riesgo elevado de ETV. La resección transuretral de próstata se asocia a un bajo riesgo. Deberá tomarse en cuenta que breves periodos de anticoagulación en estos enfermos aumentan el riesgo de ETV; por lo tanto, la duración óptima de la tromboprofilaxis deberá valorarse en cada paciente en particular, con la finalidad de extender la profilaxis aun después del alta hospitalaria. <sup>102, 103</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

1. En resección transuretral de próstata y en otros procedimientos urológicos de bajo riesgo, únicamente se recomienda la movilización temprana. **NO** se recomienda el empleo de otra medida tromboprofiláctica (**grado 1C**).
2. En cirugía urológica mayor se recomienda el uso de heparina no fraccionada a dosis de 5 000 unidades dos a tres veces por día (**grado 1A**). Otras alternativas incluyen dispositivos mecánicos (**grado 1B**) o HBPM (**grado 1C**).
3. En cirugía urológica asociada a hemorragia activa o en pacientes con alto riesgo de hemorragia, se recomienda el uso de dispositivos mecánicos (medias de compresión graduada o dispositivos de compresión neumática intermitente) (**grado 1C**).
4. En cirugía urológica en pacientes con varios factores de riesgo se recomienda la combinación de dispositivos mecánicos con heparina no fraccionada o HBPM (**grado 1C**).

**CIRUGÍA ORTOPÉDICA.-** Los enfermos sometidos a cirugía ortopédica mayor (artroplastia de cadera y rodilla) están en un riesgo muy elevado para desarrollar ETV a pesar del uso de trombopprofilaxis; su incidencia permanece en 3%. El tromboembolismo venoso es la causa más frecuente de reingreso al hospital después de cirugía de cadera. <sup>26, 31</sup>

Los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, la cual incluye artroplastia de cadera y rodilla y reparación de fractura de cadera, representan un grupo de muy alto riesgo para el desarrollo de ETV y en los cuales la trombopprofilaxis es imperativa. El riesgo tromboembólico se extiende dos a cuatro semanas después del procedimiento quirúrgico, habitualmente es asintomático y la primera manifestación de éste puede ser el embolismo pulmonar fatal. Se han publicado un gran número de estudios en los que se ha demostrado la efectividad de la terapia trombopprofiláctica a base de anticoagulantes orales, heparina no fraccionada, HBPM, pentasacárido sintético, hirudina recombinante, ximelagran y dispositivos mecánicos. Se ha demostrado en varios estudios que la Aspirina® no es efectiva.



**Flebotomografía de paciente post cirugía de cadera con trombosis venosa profunda de la vena ilíaca derecha**

## PREVALENCIA DE ETV EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA

PROCEDIMIENTO	TVP		EP	
	Total	Proximal	Total	Fatal
Artroplastia de cadera	42 a 57%	18 a 36%	0.9 a 28%	0.1 a 0.2%
Artroplastia de rodilla	41 a 85%	5 a 22%	1.5 a 10%	0.1 a 1.7%
Cirugía por fractura de cadera	46 a 60%	23 a 30%	3 a 11%	2.5 a 7.5%

**ARTROPLASTIA DE CADERA.-** La artroplastia es un procedimiento quirúrgico común, el cual se realiza en 1/1 000 habitantes por año. En pacientes sometidos a artroplastia de cadera, en ausencia de profilaxis la incidencia de ETV va del 40 al 60%. Aproximadamente en el 50% de los casos de trombosis venosa profunda es proximal. El embolismo pulmonar fatal se presenta en 1/500 enfermos sometidos a reemplazo de cadera.

### Recomendaciones: <sup>92</sup>

Se recomienda el uso rutinario de uno de las siguientes medidas (**grado IA**):

- a. HBPM (a dosis de alto riesgo, iniciada 12 horas antes de la cirugía o 12 a 24 después de la cirugía, o cuatro a seis horas después de la cirugía a mitad de las dosis recomendadas por alto riesgo).
- b. Fondaparinux (2.5 mg seis a ocho horas después de la cirugía).
- c. Antagonistas de vitamina K de inicio en el preoperatorio o la tarde después de la cirugía a dosis para mantener el INR entre 2 y 3.

**NO** se recomienda el uso de Aspirina®, dextrán, dosis bajas de heparina no fraccionada o dispositivos mecánicos como métodos únicos de tromboprofilaxis (**grado IA**).

**ARTROPLASTIA DE RODILLA.-** Sin profilaxis, la incidencia de ETV es de 60%, de los cuales 25% son proximales.

### Recomendaciones: <sup>92</sup>

Se recomienda el uso rutinario de uno de los siguientes (**grado IA**):

- a. HBPM a dosis de alto riesgo, fondaparinux o dosis ajustadas de antagonistas de vitamina K para mantener el INR entre 2 y 3.
- b. El uso óptimo de los dispositivos mecánicos es una alternativa a la profilaxis anticoagulante (**grado 1B**).

**NO** se recomienda el empleo de los siguientes como única alternativa tromboprofiláctica: Aspirina® (**grado IA**), dosis bajas de heparina no fraccionada (**grado IA**).

**ARTROSCOPIA DE RODILLA.-** La trombosis venosa profunda se presenta en 2 a 18% de los enfermos sometidos a artroscopia de rodilla que no reciben tromboprofilaxis. La

artroscopia terapéutica es un factor de riesgo adicional para ETV, debido a que el tiempo de torniquete es mayor. Al igual que en otros procedimientos ortopédicos mayores, el riesgo tromboembólico persiste hasta dos semanas después de que el paciente fue dado de alta. Se ha demostrado que la HBPM disminuye el riesgo de trombosis venosa profunda. <sup>108, 109</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

- a. En pacientes sin factores de riesgo y sometidos a artroscopia diagnóstica se recomienda la movilización temprana. **NO** está indicado el uso de tromboprofilaxis rutinaria (**grado 2B**).
- b. En pacientes sometidos a cirugía artroscópica de rodilla que tienen factores de riesgo asociados o que el procedimiento fue prolongado o complicado, se recomienda tromboprofilaxis con HBPM (**grado 2B**).

**CIRUGÍA PARA FRACTURA DE CADERA.-** Dentro de la cirugía ortopédica, la cirugía para fractura de cadera es la que se asocia a las tasas más altas de ETV. En la revisión Cochrane de ETV posterior a cirugía para fractura de cadera, que incluyó 31 ensayos y 2 958 pacientes, se encontró que la heparina no fraccionada y la HBPM tenían una efectividad similar como tromboprofilácticos. Los dispositivos mecánicos también reducen el riesgo tromboembólico. Aunque hay poca evidencia, la profilaxis con antagonistas de vitamina K también es efectiva, reduciendo el riesgo relativo de ETV en 61%. El fondaparinux reduce el riesgo, pero la incidencia de hemorragia es de 4.1%, comparado con enoxaparina, que es de 2.1%. <sup>110, 113</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

- a. Para pacientes sometidos a cirugía para fractura de cadera se recomienda el uso rutinario de fondaparinux (**grado 1A**), HBPM a dosis de alto riesgo (**grado 1C**), dosis ajustadas de antagonistas de vitamina K (**grado 2B**) o dosis bajas de heparina no fraccionada (**grado 1B**).
- b. **NO** se recomienda el uso de heparina como único tromboprofiláctico (**grado 1A**).
- c. Si la cirugía se pospone, se recomienda que la profilaxis con heparina no fraccionada o HBPM se inicie al ingreso al hospital (**grado 1C**).
- d. La profilaxis mecánica se recomienda en enfermos con alto riesgo de hemorragia (**grado 1C**).

*En ausencia de tromboprofilaxis, la incidencia de trombosis venosa profunda total y proximal es de 50 y 27%, respectivamente. En los primeros tres meses después de la cirugía, la incidencia de embolismo pulmonar fatal va de 1.4 a 7.5%* <sup>147</sup>

## **OTROS ASPECTOS A TOMAR EN CUENTA EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA:**

- a. La terapia tromboprofiláctica en cirugía ortopédica de alto riesgo deberá iniciarse antes o en las primeras horas después del procedimiento quirúrgico, debido a que la trombosis venosa se inicia durante el procedimiento quirúrgico. Se deberá tomar en cuenta que la tromboprofilaxis con heparina deberá

ajustarse a las recomendaciones de la ASRA en relación al bloqueo neuroaxial y anticoagulación.

- b. La terapia trombotrófica habitualmente se indica durante la estancia hospitalaria, pero se deberá tomar en cuenta que un porcentaje significativo de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor desarrollan trombosis venosa profunda asintomática y son dados de alta sin tratamiento. Se ha demostrado que de 15 a 20% de los enfermos sometidos a cirugía ortopédica mayor y que recibieron profilaxis con HBPM por una a dos semanas, tienen hasta 20% de incidencia de trombosis venosa profunda. Hay suficiente evidencia que demuestra que el estado procoagulable existe hasta por cuatro semanas después del procedimiento quirúrgico y que el riesgo de ETV puede prolongarse hasta tres meses después del alta hospitalaria. En un estudio epidemiológico que incluyó a 24 000 pacientes a los cuales se les practicó artroplastia de cadera y estuvieron hospitalizados en promedio 6.9 días, 76% presentaron ETV asintomática al ser dados de alta. Por este motivo, se han desarrollado diferentes estudios que han demostrado que prolongar el tratamiento por lo menos 10 días después del alta disminuye de manera significativa el riesgo de ETV y embolismo pulmonar fatal. En pacientes que tienen factores de riesgo asociados la trombotrófica deberá extenderse de 28 a 35 días (obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, género femenino). <sup>114, 119</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

- a. Se recomienda que los pacientes sometidos a artroplastia de cadera o de rodilla o cirugía para fractura de cadera reciban trombotrófica con HBPM a dosis de alto riesgo, fondaparinux 2.5 mg/día o un antagonista de vitamina K (para mantener INR entre 2 y 3) por un mínimo de 10 días (**grado IA**).
- b. Se recomienda que los pacientes sometidos a artroplastia de cadera o cirugía para fractura de cadera se extienda la profilaxis por 28 a 35 días cuando existan otros factores de riesgo asociados (**grado IA**).
- c. Las opciones para trombotrófica en cirugía para fractura de cadera incluyen HBPM (**grado IA**), antagonistas de vitamina K (**grado IA**) o fondaparinux (**grado 1C**). Las opciones recomendadas para artroplastia de rodilla son fondaparinux (**grado IA**), HBPM (**grado 1C**) o antagonistas de vitamina K (**grado 1C**).

**CIRUGÍA ELECTIVA DE COLUMNA.-** Hay pocos datos disponibles en relación a la incidencia de ETV en pacientes sometidos a cirugía de columna. En estos enfermos la incidencia de ETV es de 3.7%, y la de embolismo pulmonar de 2.2%. En estudios en los que se empleó venografía para detectar la trombosis profunda, la incidencia se incrementó a 18%. **Los factores de riesgo** a tomar en cuenta son: edad avanzada, cirugía de columna cervical, abordaje quirúrgico anterior, cirugía para neoplasia, cirugía prolongada e inmovilidad postoperatoria. <sup>32</sup>

La incidencia de ETV posterior a cirugía electiva de columna es baja y se presenta en aproximadamente de 3.7 a 18% de los enfermos. Diferentes estudios han demostrado que la

tromboprofilaxis con heparina no fraccionada, HBPM y dispositivos mecánicos disminuye el riesgo de ETV. <sup>120, 121</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

- a. En pacientes sometidos a cirugía de columna sin factores de riesgo asociados se recomienda la movilización temprana. **NO** se recomiendan otras medidas trombotróficas (**grado 1C**).
- b. En pacientes sometidos a cirugía de columna que tienen factores de riesgo adicionales (déficit neurológico, abordaje anterior, neoplasia o ETV previa), se recomienda emplear alguna modalidad de anticoagulación, además de la movilización temprana (**grado 1B**).
- c. Las opciones para trombotrófilaxis son: heparina no fraccionada que se inicia en el postoperatorio (**grado 1C**), HBPM con inicio en el postoperatorio (**grado 1B**), manejo en el perioperatorio con algún dispositivo mecánico (**grado 1B**).

**NEUROCIRUGÍA.**- La incidencia de ETV en pacientes neuroquirúrgicos es aproximadamente de 23%. En varios ensayos clínicos en los cuales se incluyó a enfermos sometidos a diferentes procedimientos neuroquirúrgicos fue de 31 %, con 5% de trombosis venosa proximal. En el proyecto *Evolución de Gliomas*, que incluyó 688 pacientes sometidos a resección de un glioma, la tasa acumulada de ETV fue de 23% en los 12 a 15 meses del seguimiento. **Los factores de riesgo que favorecen la incidencia de ETV** en estos pacientes son: cirugía intracraneal en comparación a la cirugía espinal, resección de neoplasia, tiempo quirúrgico, inmovilidad y edad avanzada. <sup>33, 35</sup>

Los pacientes neuroquirúrgicos son un subgrupo especial en los cuales se tiene que valorar estrechamente el esquema trombotrófico por el riesgo de hemorragia asociada a la enfermedad y procedimiento quirúrgico en relación a riesgo de ETV. A pesar del tratamiento agresivo con dosis bajas de heparina no fraccionada, al año de seguimiento de la cirugía 21% presentan evidencia de ETV. Diversos estudios han demostrado que diferentes medidas trombotróficas, como son dispositivos mecánicos, heparina no fraccionada y HBPM, son efectivas y reducen el riesgo tromboembólico sin incrementar el riesgo de hemorragia cuando se emplean racionalmente. <sup>122, 126</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

1. Se recomienda que la trombotrófilaxis se utilice rutinariamente en todos los pacientes sometidos a neurocirugía mayor (**grado 1A**).
2. Se recomienda el empleo de compresión neumática intermitente con o sin alguna otra medida trombotrófica en pacientes sometidos a cirugía intracraneal (**grado 1A**).
3. Alternativas aceptables a las anteriores incluyen profilaxis con dosis bajas de heparina no fraccionada (**grado 2B**) o HBPM (**grado 2A**) en el postoperatorio.
4. En pacientes de alto riesgo se recomienda el empleo combinado de profilaxis con dispositivos mecánicos y heparina (**grado 2A**).

**LESIÓN MEDULAR AGUDA.-** Sin profilaxis antitrombótica, este grupo de pacientes tiene un riesgo muy elevado de ETV. Varios estudios han sugerido que el uso de heparina no fraccionada a dosis bajas y los dispositivos mecánicos no disminuyen por sí solos el riesgo de ETV. Las HBPM disminuyen de manera significativa el riesgo de ETV, al igual que los antagonistas de vitamina K. <sup>127, 130</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

1. Se recomienda el empleo de tromboprofilaxis en todos los pacientes con lesión medular aguda (**grado IA**).
2. **NO** se recomienda el empleo de las siguientes alternativas como medidas tromboprolifácticas únicas en los pacientes con lesión medular aguda: dosis bajas de heparina no fraccionada, dispositivos mecánicos (**grado IA**).
3. En pacientes con lesión medular aguda se recomienda la profilaxis con HBPM cuando no haya evidencia de hemorragia (**grado 1B**). Se sugiere el uso combinado de dispositivos mecánicos y dosis bajas de heparina no fraccionada (**grado 2B**).
4. Cuando está contraindicada la anticoagulación profiláctica se recomienda el uso de dispositivos mecánicos (**grado 1C**).
5. Durante la fase de rehabilitación se recomienda continuar con HBPM o iniciar manejo con antagonistas de vitamina K para alcanzar INR en rango de 2 a 3 (**grado 1C**).

*La HBPM se ha mostrado más efectiva que la heparina no fraccionada o las estrategias mecánicas. Los pacientes con lesión de la médula espinal deben recibir HBPM tan pronto como se controle la hemorragia; si el tratamiento con HBPM no es posible, debe instituirse medidas mecánicas.* <sup>147</sup>

**POLITRAUMA.-** Los pacientes politraumatizados tienen un riesgo de más de 50% de desarrollar ETV, y el embolismo pulmonar es la tercera causa de muerte en los pacientes que sobreviven al primer día. En un estudio prospectivo de 443 pacientes con trauma mayor que no recibieron tromboprofilaxis, la incidencia de trombosis venosa proximal y distal fue de 58 y de 18%, respectivamente; aun con el uso rutinario de tromboprofilaxis, la incidencia de trombosis proximal y distal fue de 27 y 7%, respectivamente. **Los factores de riesgo asociados a ETV** en pacientes politraumatizados son: lesión de médula espinal, fractura pélvica y de extremidades superiores, cirugía mayor, edad > de 40 años, inserción de línea venosa femoral, reparación de lesión vascular mayor, inmovilidad y hospitalización prolongada. <sup>36, 39</sup>

En el paciente politraumatizado, en diferentes estudios y un gran metaanálisis no se demostró que los dispositivos mecánicos anti-estáticos redujeran significativamente el riesgo de ETV, por lo que su indicación se limita en aquellos enfermos que tienen alguna contraindicación para la anticoagulación. En diferentes estudios clínicos se ha demostrado que la tromboprofilaxis con enoxaparina es superior a las dosis bajas de heparina no fraccionada. La colocación de filtros en la vena cava de manera profiláctica no ha demostrado diferencias con la no colocación en relación al desarrollo de embolismo pulmonar. El embolismo pulmonar, aun el fatal, puede presentarse a pesar de la colocación de filtros en la vena cava.

En pacientes politraumatizados, la terapia trombotrófica deberá extenderse de dos a cuatro semanas con HBPM; en enfermos de alto riesgo tromboembólico, la trombotrófilaxis deberá extenderse por más días y se puede hacer el cambio en estos casos a antagonistas de la vitamina K. <sup>131, 137</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

Se recomienda que todos los pacientes politraumatizados graves con factores de riesgo reciban trombotrófilaxis (**grado IA**).

1. En ausencia de contraindicación mayor, se recomienda iniciar la profilaxis con HBPM tan pronto como sea posible (**grado IA**).
2. La profilaxis mecánica con medias de compresión graduada o dispositivos de compresión neumática intermitente se recomienda cuando la HBPM no pueda iniciarse de manera temprana o está contraindicada con sangrado activo o alto riesgo de hemorragia (**grado 1B**).
3. **NO** se recomienda el uso de filtros en la vena cava inferior como profilaxis primaria e inicial en los pacientes politraumatizados (**grado 1C**).
4. Se recomienda extender la trombotrófilaxis hasta el alta hospitalaria, durante el periodo de rehabilitación e inmovilidad del paciente politraumatizado (**grado 1C**). Al alta hospitalaria se recomienda continuar la profilaxis con HBPM o antagonistas de la vitamina K (**grado 2C**).

*Un ensayo controlado aleatorio, que comparó la heparina no fraccionada y la HBPM en pacientes con traumatismos graves, sin hemorragia franca ni lesiones intracraneales, demostró que la HBPM se asociaba con menor riesgo de TVP y de TVP proximal. Las complicaciones hemorrágicas fueron similares con los dos tratamientos y afectaron a menos del 2% de pacientes.* <sup>147</sup>

**QUEMADURAS.-** Los enfermos quemados tienen un riesgo muy elevado de desarrollar ETV debido al estado procoagulable con el que cursan, así como a reposo prolongado, procedimientos quirúrgicos repetidos, empleo de catéteres venosos femorales y brotes recurrentes de sepsis, con estudios retrospectivos que reportan una incidencia de ETV de 2.4 a 7% de los enfermos quemados. En estudios prospectivos en los que se valora de manera intencionada la presencia de esta complicación, la incidencia de ETV varía de 6 a 27%. **Factores de riesgo para el desarrollo de ETV** en pacientes quemados son: edad avanzada, obesidad, quemaduras extensas, compromiso de extremidades inferiores, trauma asociado, uso de catéteres venosos femorales, infección del área quemada e inmovilidad prolongada.

La elevada frecuencia de ETV en pacientes con quemaduras graves requiere de tratamiento profiláctico. Hay pocos estudios en relación a la trombotrófilaxis en pacientes quemados, pero se recomienda el uso de dosis bajas de heparina no fraccionada o dosis plenas de HBPM <sup>138</sup>

### **Recomendaciones:** <sup>92</sup>

1. Se recomienda que los pacientes quemados graves reciban trombotrófilaxis, sobre todo si hay factores de riesgo asociados (**grado 1C**).

2. Si no hay contraindicación absoluta, se recomienda el uso de dosis bajas de heparina no fraccionada o HBPM tan pronto como sea posible y cuando se considere seguro (grado 1C).

*Aunque no se han publicado estudios específicos sobre tromboprofilaxis, es razonable administrar profilaxis farmacológica estándar a los pacientes quemados con factores de riesgo asociados. 147*

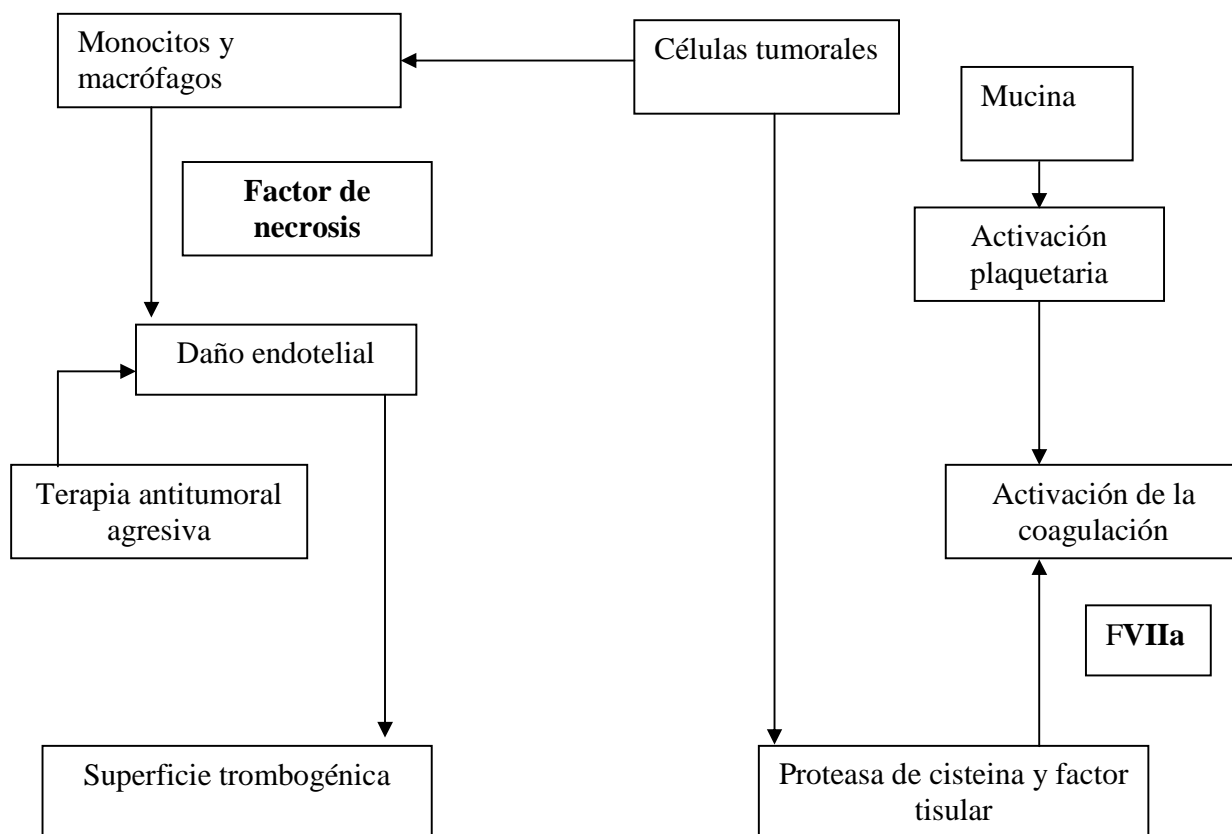
**CÁNCER Y CIRUGÍA ONCOLÓGICA.-** En los pacientes con cáncer las células malignas interactúan con monocitos y macrófagos e inducen la síntesis de **factor de necrosis tumoral e interleucinas 1 y 6**, las cuales, además de inducir un estado preinflamatorio, condicionan lesión endotelial, transformando al endotelio en una superficie trombogénica. La interacción entre células tumorales y macrófagos activa a las plaquetas, al factor XII y al factor X, lo que conduce a la generación de trombina y trombosis. Sustancias propias de las células tumorales, como proteasas de cisteína y factor tisular, tienen una acción semejante a la tromboplastina con efecto procoagulante. El factor tisular, una proteína receptora transmembrana, es el iniciador primario de la coagulación a través de su interacción con el factor VII, una proteasa de serina que se expresa en la mayoría de las células leucémicas. La interacción entre factor VII y factor tisular produce activación plaquetaria y de la coagulación. Además, **evidencia reciente indica que el factor tisular está involucrado en la regulación de la síntesis del factor de crecimiento endotelial y factor proangiogénico por las células tumorales.** Recientemente se ha descrito un nuevo factor procoagulante, que es una **proteasa de cisteína** sintetizado por la mayoría de las células malignas y tejido embrionario. Este factor procoagulante tiene actividad semejante a la vitamina K y activa directamente al factor X en ausencia de factor VII. Se han detectado niveles muy elevados de esta proteasa de cisteína en tumores metastásicos y leucemia promielocítica avanzada. 41

A demás es necesario conocer los mecanismos fisiopatológicos propuestos para la trombosis inducida por la quimioterapia se basan en las siguientes observaciones:

- Libración de sustancias precoagulables y citoquinas desde las células tumorales.
- Efecto tóxico directo sobre el endotelio vascular.
- Descenso de los anticoagulantes naturales (Proteínas C, Proteína S, antitrombina III), en parte por la hepatotoxicidad.
- Incremento de la producción de fibrinopéptico A.
- Liberación del factor desde los monolitos y las células endoteliales.
- Disminución de la respuesta fibrinolítica.

Condiciones que favorecen la formación de trombos dentro de la luz de las venas profundas y la posibilidad de que embolicen al pulmón. 149

## TROMBOGENESIS EN PACIENTES ONCOLOGICOS



El riesgo de ETV en pacientes con cáncer es seis veces mayor que en aquéllos sin cáncer. Los tumores asociados a un mayor riesgo de ETV, son los tumores malignos del sistema nervioso central y los adenocarcinomas de ovario, páncreas, estómago, pulmón, próstata y riñón. Es importante mencionar que el cáncer es un factor independiente de resistencia a la tromboprolifaxis (desarrollo de ETV a pesar de un buen esquema antitrombótico). Las HBPM han demostrado reducir de manera significativa el riesgo de ETV en estos pacientes, sobre todo si la tromboprolifaxis se continúa tres semanas después del alta hospitalaria. Los antagonistas de la vitamina K son efectivos y reducen de manera significativa el riesgo de ETV. La manipulación hormonal ha demostrado que disminuye el riesgo de trombosis. En enfermas con cáncer de mama, el riesgo de ETV se reduce de manera significativa cuando son manejadas con tamoxifeno; este efecto es más importante en mujeres posmenopáusicas y cuando se combina con quimioterapia. El anastrozol disminuye de manera significativa, y aún más que el tamoxifeno, el riesgo de ETV, lo cual se demostró en un estudio de más de 6 000 enfermas con cáncer de mama que fueron seguidas por más de 33 meses. La ETV se presentó en 5.3% de las tratadas con tamoxifeno vs. 3.1% de las tratadas con anastrozol. Para enfermos manejados con catéteres de larga estancia para quimioterapia, la profilaxis con HBPM es más

efectiva que las dosis bajas de warfarina para prevenir la trombosis venosa asociada a catéter.<sup>139, 145</sup>

A demás se les ha atribuido tanto a la heparina convencional como a la HBPM mecanismo adicionales anti-neoplásicos dando protección agregada a estos pacientes a través de **inhibición** de los factores de la coagulación, angiogénesis, factores de crecimiento, proteasas, expresión oncogénica y efectos de los radicales libres de oxígeno y **estimulación** de la inmunidad y de la apoptosis y diferenciación celular.<sup>155</sup>

Los altos porcentajes de ETV y embolismo pulmonar fatal que se presentan en 52% y 8 a 35%, respectivamente, en los pacientes con cáncer. De acuerdo a estadísticas del *American College of Chest Physicians*, la incidencia de trombosis venosa profunda distal en los pacientes con cáncer es de 40 a 80%, proximal de 10 a 20% y con embolismo pulmonar fatal de 1 a 5%.<sup>41</sup>

### **Recomendaciones:**<sup>92</sup>

1. Los pacientes con cáncer que son sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores son de alto riesgo para el desarrollo de ETV; por lo tanto, se recomienda iniciar de manera temprana con tromboprofilaxis (**grado IA**).
2. En los pacientes oncológicos hospitalizados que se encuentran postrados en cama y que tienen asociados factores de riesgo y alguna con morbilidad asociada, se recomienda iniciar tratamiento tromboprolifáctico (**grado IA**).
3. En pacientes con embolismo pulmonar y cáncer, se recomienda tratamiento con HBPM por los primeros 3 a 6 meses de tratamiento indefinido (**grado 1 A**).

*En consecuencia, la elección del régimen tiene importancia crítica en esos enfermos. Las heparinas no fraccionadas han mostrado ser efectivas para prevenir la ETV, en los pacientes sometidos a cirugía oncológica mayor, y la profilaxis con HBPM es tan efectiva como la administración de heparinas no fraccionadas. En más del 40% de caso, la embolia pulmonar se produjo después de la segunda semana del postoperatorio, lo que destaca la posibilidad del TEV tardía en muchos pacientes con cáncer y justifica el empleo de profilaxis por 6 semanas en casos seleccionados.*<sup>147</sup>

*Para tratamiento de la ETEV a largo plazo se recomienda dalteparina 200 UI/Kg/24h por 30 días seguido de 150mg/Kg/24h por 6 meses.*<sup>92</sup>

## REFERENCIAS

1. National Highway Traffic Safety Association: 2002 Annual Report of Motor Vehicle Crashes. National Highway Traffic Safety Association, 2002.
2. American Cancer Society: (*Cancer Facts & Figures: 2003*. American Cancer Society, 2003.
3. **Kahn SR, Solymoss S, Lamping DL et al.**: Long-term outcomes after deep vein thrombosis: postphlebotic syndrome and quality of life. *J Gen Intern Med* 2000; 15:425—429.
4. **Hirsh J, Hoak J**: Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals from the council on thrombosis (in consultation with a council on cardiovascular radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996; 93:2212-2245.
5. **Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al.**: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119(Suppl 1): 132s-175s.
6. **Kearon C**: Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107: 122-130.
7. **Duketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ et al**: Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a metaanalysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1465-1471
8. **Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al.**: The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1660-1664.
9. **Rosendaal FR**: Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-619
10. **Anderson FA, Spencer FA**: Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 109-116.
11. **Selidsohn U, Lubetsky A**: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl JMed* 2001;344:1222-1223
12. **Duketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ et al**: Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a metaanalysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162:1465-1471.
13. **Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ et al.**: A population-based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-936.
14. **Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP**: Preoperative prediction of postoperative deep venous thrombosis. *BMJ* 1976; 11:910-914.
15. **Salzman EW, Hirsh J**: Prevention of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder V et al. (eds.): *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. New York, Lippincott. 1982:986.

16. **Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ:** Effective risk stratification of surgical and non surgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001; 38:12-20.
17. **Agnelli G:** Prevention of venous thromboembolism. *Surgical Patients Circulation* 2004; 110(Suppl. IV):4-12.
18. **Mismetti P, Laporte S, Darmon JY et al.:** Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88:913-930.
19. **Flordal PA, Bergquist D, Ljungstorm KG et al.:** For the fragmin multipatients undergoing elective general abdominal surgery-relation to major thromboembolism and mortality. *Thromb Res* 1995; 80:491-497.
20. **Greer IA:** Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11:403-430.
21. **Shekarriz B, Upadhyay J et al.:** Intraoperative, perioperative and long-term complication of radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28:639- 653.
22. **Heinzer II, Hammerer P, Graefen MetaL:** Thromboembolic complication rate after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 1998; 33:86-90.
23. **Donat R, Mancey-Jones B:** Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP). A study onTED stocking prophylaxis and literature review. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 119-123.
24. **Hollyoak M, Woodruff P, Muller Metal.:** Deep venous thrombosis in postoperative vascular surgical patients: a frequent finding without prophylaxis. *J Vasc Surg* 2001; 34:656-660.
25. **Olin JW, Graor RA, O'Hara P et al.:** The incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1993; 18: 1037-1041.
26. **Seagroatt V, Tan HS, Goldacre M et al.:** Elective total hip replacement: incident, emergency readmission rate, and postoperative mortality. *BMJ* 1991; 303: 1431-1435.
27. **Salvati EA, Pellegrini VD Jr., Sharrock NE et al.:** Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 2000; 82A:252-270.
28. **Warwick D, Williams MH, Bannister GC:** Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1 162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77:6-10.
29. **Fender D, Harper WM, Thompson JR et al.:** Mortality and fatal pulmonary embolism after primary total hip replacement. Results from a regional hip register. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79B:896-899.
30. **Wroblewsky BM, Siney PD, Fleining PA:** Fatal pulmonary embolism after total hip arthroplasty: diurnal variations. *Orthopedics* 1998; 21:1269-1271.
31. **Zahn HR, Skinner JA, Porteus MJ:** The preoperative prevalence of deep vein thrombosis in patients with femoral neck fractures and delayed operation. *Injury* 1999;30:605-607.
32. **Oda T, Fuji T, Kato Y et al.:** Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery *Spine* 2000;25:2962-2967.

33. **Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF** Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery* 1994;34:280-296
34. **Chan AT, Atiemo A, Diran LL et al.:** Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 8: 139-142.
35. **Anderson FA, Huang W, Sullivan C et al.:** The continuing risk of venous thromboembolism following operation of glioma: findings from the Glioma Outcome Project. *Haemost Thromb* 2001; 86(suppl):OC902.
36. **O'Malley KF, Ross SE:** Pulmonary embolism in major trauma patients. *J Trauma* 1990; 30:748-750.
37. **Smith RM, Airey M, Franks AJ:** Death after major trauma: can we affect it? The changing cause of death in each phase after injury (Abstract). *Injury* 1994; 25(suppl):SB23-SB24.
38. **Meissner MH, Chandler WL, Elliot JS:** Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? *J Trauma* 2003;54:224-231
39. **Shackford SR, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P et al.:** Venous thromboembolism in patients with major trauma. *Am J Surg* 1990; 159:365-369
40. **Blann AD, Landray MJ, Lip GY:** An overview of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002;325:762-765.
41. **Castelli R, Porro F, Tarsia P:** The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vasc Med* 2004; 9:205-213.
42. **Nader HB, Lopes CC, Rocha AO et al.:** Heparins and heparinoids: occurrence. Structure and mechanism of antithrombotic and hemorrhagic activities. *Current Pharmaceutical Design* 2004;10:951-966.
43. **Jaques LB, Debnath AK:** Simultaneous evaluation of tissue heparin mast cells in small tissues samples. *Am J Physiol* 1970; 219: 1155-1160.
44. **Lindahl U, Backstrom G, Thunberg L, Leder IG:** Evidence for a 3-O-sulfated D-glucosamine residue in the antithrombin-binding sequence of heparin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:6551-6555.
45. **Olson ST, Bjork I, Sheffer R et al.:** Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions-resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement. *J Biol Chem.* 1992;267:12528-12538.
46. **Silva ME, Dietrich CP:** The structure of heparin characterization of the products formed from heparin is the action of a heparinase and a heparitinase from *Flavobacterium heparin*. *J Biol Chem.* 1975; 250:6841-6846.
47. **Nader HB, McDuffie NM, Dietrich CP:** Heparin fractionation by electro focusing: presence of 21 components of different molecular weights. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 57:488-493.
48. **Oosta GM, Gardner WT, Beeler DL, Rosenberg RD:** Multiple functional domains on the heparin molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:829-833.
49. **Fareed J, Hoppensteadt D, Schultz C et al.:** Biochemical and pharmacologic heterogeneity in low molecular weight heparins. Impact on the therapeutic profile. *Current Pharmaceutical Design* 2004; 10:983-999.

50. **White RH:** Low-molecular-weight heparins: are they all the same? *British J Hematology* 2003; 121:12-20.
51. **Frydman A:** Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans. *Haemostasis* 1996; 26: 24-38.
52. **Hirsh J, Raschke R et al:** Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1995; 108: 258S-275S.
53. **Harenberg J, Wurzener B, Zimmermann R et al.:** Bioavailability and antagonization of the low molecular weight heparin CY216 in man. *Thrombi Res* 1986; 44:549-554.
54. **Lensing AW, Prins MH, Davidson BL et al:** Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995; 155(6):601-607.
55. **Siragusa S, Cosmi B, Piovella F et al:** Low-molecularweight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996;100(3):269-277.
56. **Dolovich LR, Ginsberg JS et al:** A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160:181-188.
57. **Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW et al.:** Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ;( 2):CDOO1 100.
58. **Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW:** Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140:175-183.
59. **Husted S, Becker R, Kher A:** A critical review of clinical trials for low-molecular-weight heparins therapy in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001; 24:492-499.
60. **Warkentin TE:** Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003; 121:535-555.
61. **Warkentin TE, Levine MH, Hirsh J et al.:** Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330-1335.
62. **Lo GK, Warkentin TE:** Preliminary evaluation of a clinical scoring system for estimating the pretest probability of heparin-induced thrombocytopenia: the "4 T's". *Blood* 2003; 102(Suppl 1):535a.
63. **Warkentin TE:** Heparin-induced thrombocytopenia. *Dis Mon* 2005; 51:141-149.
64. **Becker RC, Spencer FA, Gibson M et al.:** Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibitors pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002; 143:753-759.

65. **Goudable C, Saivin S, Houin G et al:** Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (fraxiparine) in various stages of chronic renal insufficiency. *Nephron* 1991; 59:543-545.
66. **Cadroy Y, Pourrat J, Baladre MF et al:** Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res* 1991; 63:385-390.
67. **Sanderllnk GJ, Guimart CG, Ozoux ML et al:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002; 105:225-231.
68. **Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK et al:** Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000;20:771-775
69. **Yee JYV, Duffull SB:** The effect of body weight on dalteparin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:293-297.
70. **Sanderink G,J, Liboux AI et al:** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol the* 2002; 72:308-318.
71. **Grand'Maisson A, Endrenyi L, MacLeod SM et al:** A population-based pharmacokinetic study of enoxaparin in obese patients with acute coronary syndrome *Blood* 2001; 98:43A.
72. **Samana MM, Verhille C, Carchy L:** Relation between weight, obesity and frequency of deep venous thrombosis after enoxaparin in orthopedic surgery. *Thrombi Haemost* 1 995; 73:977.
73. **Laurent P, Dussarat GV, Bonal J et al:** Low molecular weight heparins. A guide to the optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002; 62:463-477.
74. **Dripps R, Vandam L:** Long-term follow-up patients who received 10098 spinal, anesthetics: failure to discover major neurological sequelae. *JAMA* 1954;156: 1486
75. **Usubuaga J** Neurological complications following epidural anesthesia. *Int Anesthesia Clin* 1975;13: 39- 45.
76. **Vandermeulen E, van Aken H, Vermeylen J:** Anticoagulants and spinal-epidural Anesth. *Analg* 1994;79: 1165-1177.
77. **Tryba M:** Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: pro (German). *Anesthesiol Intensive Noftallmed Schmerzther I* 993; 28: 179-181.
78. **Rao T, El-Ert A:** Anticoagulants following placement of epidural and subarachnoid catheters: an evaluation of neurological sequelae. *Anesthesiology* 1981; 55:618-620
79. **Odoom J, Sih 1:** Epidural analgesia and anticoagulant therapy: experience with one thousand cases of continuous epidurals. *Anesthesia* 1983; 38:254-259.
80. **Baron H, LaRaja R, Rossi G et al:** Continuous epidural analgesia in the heparinized vascular surgical patient: a retrospective review of 912 patients. *J Vasc Surg* 1987; 16:144-146.
81. **Horlocker T, Wedel D, Offord K:** Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complication associated with regional anesthesia? *Anesth Analg* 1 990; 70:631-634.
82. **Mathews ET, Abrams LO:** Intrathecal morphine in open heart surgery. *Lancet* 1 980; 2(8193):543.

83. **Chaney M:** Intrathecal and epidural anesthesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997; 84:1211-1221.
84. **Owens E, Kasten G, Hessel E:** Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report, review of the literature and discussion of anesthetic implications. *Anesth Analg* 1986;65:1201—1207.
85. **Heitz JW, Viscusi ER:** Neuroaxial anesthesia and anticoagulants. *Techniques in Orthopedics* 2004;19:303-316.
86. **Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al.:** Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuroaxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172-197.
87. **Rowlingson JC, Hanson PB:** Neuroaxial anesthesia and low-molecular-weight heparin prophylaxis in major orthopedic surgery in the wake of the latest American Society of Regional Anesthesia Guidelines. *Anesth Analg* 2005; 100:1482-1488.
88. **Llau JV, de Andrés J, Gomar C et al.:** Fármacos que alteran la hemostasia y técnicas regionales anestésicas: recomendaciones de seguridad. Foro de consenso. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2001;48:270-278.
89. Belgian Society for Anesthesia and Resuscitation: Belgian guidelines concerning drug-induced alteration of coagulation and central neuroaxial anesthesia. *Acta Anaesth Belg* 2000; 51: 101-104.
90. **Gogarten W, van Aken H, Wulf H et al.:** Rückenmarksnahe regionalanesthesien und thromboembolieprophylaxe/antikoagulation. *Anesthesiol Intensivmed* 1997; 12:623-628.
91. **Kaye AD, Kucera I, Sabar R:** Perioperative anesthesia clinical considerations of alternative medicines. *Anesthesiol Clin North Am* 2004; 22: 125-139.
92. **Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al.:** The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004:126.
93. **Collins R, Scringeur A, Yusuf S et al.:** Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by preoperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1998; 318:1162-1173.
94. **Clagett GP, Reisch JS:** Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1998;208:227-240.
95. **Mismetti P et al.:** Meta-analysis of long molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88:9 13-930.
96. **Farkas JC, Chapuis C, Combre S et al.:** A randomized controlled trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:554-560.
97. **Spebar MJ et al.:** Perioperative heparin prophylaxis of deep venous thrombosis in patients with peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1981;142:649-650.
98. **ENOXACAN Study Group:** Efficacy and safety of enoxaparin *versus* unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery:

- a double-blind randomized multicenter trial with venographic assessment. *Br J Surg*, 1997;84:1099-1113.
99. **Heilman L, von Tempelhoff GF, Kirkpatrick C et al.:** Comparison of unfractionated *versus* low molecular weight heparin for deep thrombosis prophylaxis during breast and pelvic cancer surgery: efficacy, safety, and follow-up. *Clin Apply Thromb Hemost* 1 998; 4:268-273.
  100. **Ward B, Pradhan S:** Comparison of low molecular weight heparin with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynecological surgery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38:91-92.
  101. **Baykal C, Al A, Demirtas E et al.:** Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynecologic oncologic surgery: a randomized prospective double blind study *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22: 127-130.
  102. **Sleight MW:** The effect of prophylactic subcutaneous heparin on blood loss during and after transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1982;54:164-165.
  103. **Kibel AS, Creager MA, Goldhaber SZ et al.:** Late venous thromboembolic disease after radical prostatectomy: effect of risk factors, warfarin and early discharge. *J Urol* 1997;158:2211-2215.
  104. **Bounameaux H, Didier D, Polat O et al.:** Antithrombotic prophylaxis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Thromb Res* 1997; 86:27 1-273.
  105. **Baca I, Schneider B, Kohler T et al.:** Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing minimally invasive surgery with a short term hospital stay: results of a multicentric, prospective, randomized, controlled clinical trial with an low-molecular-weight heparin. *Chirurg* 1997; 68: 1275-1280.
  106. **Schwenk W, Bohm B, Fugener A et al.:** Intermittent pneumatic sequential compression of the lower extremities prevents venous stasis during laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 1998; 12:7-11.
  107. Society o American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons: Global statement on deep venous thrombosis prophylaxis during laparoscopic surgery. [www.sages.org/sg\\_pub\\_c.html](http://www.sages.org/sg_pub_c.html).
  108. **Wirth T, Schneider B, Misselwitz F et al.:** Prevention of venous thromboembolisms after knee arthroscopy with low-molecular-weight heparin (revparin): results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2001; 17:393-399.
  109. **Michot M, Conen D, Holtz D et al.:** Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized trial of prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arthroscopy* 2002; 18:257-263.
  110. **Borgstrom S, Greitz T, vander Linden W et al.:** Anticoagulant prophylaxis of venous thrombosis in patients with fractured neck of the femur: a controlled clinical trial using venous phlebography. *Acta Chir Scand* 1965; 129:500-508.
  111. **Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH et al.:** Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur: a phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation. *J Bone Joint Surg Br* 1970; 52:268-289.
  112. **Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J et al.:** Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism

- following surgery for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev* (database online), Issue 1, 2003.
113. **Eriksson BL, Bauer KA, Lassen MR *et al.***: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1298-1304.
  114. **Hull RD, Pineo GF, Francis C *et al.***: Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs. in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double blind, randomized comparison. *Arch Intern Med* 2000; 160:2208-2215.
  115. **Kearon C**: Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003; 124(Suppl):386-392.
  116. **Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H *et al.***: Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thrombosis Res* 1995; 80:299-306.
  117. **Lieberman JR, Wollaeger J, Dorey F *et al.***: The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79:319-325.
  118. **Colwell CW, Collis DK, Paulson R *et al.***: Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty: evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81:932-940.
  119. **Gallus AS, Hirsch J, O'Brien SE *et al.***: Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. *JAMA* 1976; 235:1980-1982.
  120. **Macouillard G, Castagnera L *et al.***: Prevention of deep venous thrombosis in spinal surgery: comparison of intermittent sequential pneumatic compression versus low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1993;69: 646.
  121. **Macouillard G, Castagnera E, Claviere JP *et al.***: Comparative efficacy of two dosages of a low molecular weight heparin for prevention of deep venous thrombosis in spinal surgery. *Thromb Haemost* 1995; 73:979.
  122. **Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CMA *et al.***: Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75:233-238.
  123. **Wautrech JC, Macquaire V, Vandesteene A *et al.***: Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients with brain tumors: a controlled, randomized, study comparing graded compression stockings alone and with intermittent sequential compression; correlation with pre and postoperative fibrinolysis. *Angiol* 1996; 15:5-10.
  124. **Agnelli G, Piovella F, Buoncrisiani P *et al.***: Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 339:80-85.
  125. **Cerrato D, Ariano C, Fiachino F**: Deep vein thrombosis and low dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1978; 49:378-381.
  126. **Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhad-Herman M *et al.***: Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest* 2002; 122:1933-1937.

127. Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators: Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. *J Trauma* 2003; 54:1116-1126.
128. **Kulkarni JR, Burt AA, Tromans AT et al:** Prophylactic low-dose heparin anticoagulant therapy in patient with spinal cord injuries: a retrospective study. *Paraplegia* 1992; 30: 169-172.
129. **Aito S, Piri A, D'Andrea M et al:** Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2002;40:300-303.
130. **Green D, Lee MY, Lim AC et al.:** Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low molecular weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113:571-574.
131. **Velmahos GC, Kern J, Chan LS et al:** Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report: Part II. Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena cava filters. *J Trauma* 2000; 49:140-144.
132. **Knudson MM, Lewis FR, Clinton A et al.:** Prevention of venous thromboembolisms in trauma patients. *J Trauma* 1994; 37:480-487.
133. **Geerts WH, Jay RM, Code KI et al:** A comparison of low-dose-heparin with low molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701 -707.
134. **Devlin JW, Petita A, Shepard AD et al:** Cost-effectiveness of enoxaparin versus low dose heparin for prophylaxis against venous thrombosis after major trauma *Pharmacotherapy* 1998; 18:1335-1342.
135. **Langaman EM, Miller RS, Casey WJ et al:** Prophylactic inferior vena cava filters in trauma patient at high risk: follow-up examination and risk benefit assessment, *J Vasc Surg* 1999; 30:484-490.
136. **Norwood SH, McAuley CE, Berne JD et al:** A potentially expanded role for enoxaparin in preventing venous thromboembolism in high-risk blunt trauma patients *J Am Coll Surg* 2001;192:161-167.
137. **Sekharan J, Dennis JW, Miranda FE et al.:** Long-term follow-up of prophylactic Greenfield filters in multisystems trauma patients. *J Trauma* 2001; 51: 1087-1091.
138. Evidence-Based Guidelines Group American Burn Association: Deep venous thrombosis prophylaxis in burns. *J Burn Care Rehabil* 2001; 22:67-69.
139. **Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al:** Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975-980.
140. **Levine MN, Gent M, Hirsh J et al:** The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988; 318:404-407.
141. **Rajan R, Gafni A, Levine M et al:** Very low dose warfarine prophylaxis to prevent thromboembolism in women with metastatic breast cancer receiving chemotherapy: an economic evaluation. *J Clin Oncol* 1995; 13:42-46.
142. **Kakkar AK, Kadziola Z, Williamson RNC et al.:** Low molecular weight heparin (LMWH) therapy and survival in advanced cancer. *Blood* 2002; 100:148.

143. **Bona RD:** Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Haemostat* 1999;25: 147-155.
144. **Couban S, Goodyear M, Burnell M et al.:** A randomized double-blind placebo-controlled study of low dose warfarin for the prevention of symptomatic central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *Blood* 2002; 100:703a.
145. **Monreal M, Alastrue A, Rull M et al.:** Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1996; 75:251-253.
146. **Ros Die E.,** Novedades farmacológicas en las vasculopatías. 1998
147. **Anaya D, y Nathens A.** Trombosis y coagulación: profilaxis de la tromboembolia venosa profunda y la embolia pulmonar. *Surg Clin Am* 2005; 1164
148. **Rutherford R.,** CIRUGIA VASCULAR. Hemorragia y coagulación aspectos básicos, Capítulo 30, Madrid 2006 493-506
149. **Tarallo N, Chigginò C.,** Tercer simposio La enfermedad tromboembólica. Montevideo-Uruguay 1998; 114
150. **Castillo J, Martínez-Vila E,** Trombosis, fármacos, antitrombóticos y enfermedad cerebrovascular. Barcelona 1995; 291-295
151. **Miño P, Falconi A, Benalcazar J.,** Revista de Flebología y Linfología. Número 30 septiembre 1998
152. **Kristensen S. et al.,** Therapeutic strategies in thrombosis. Clinical publishing. Oxford 2006
153. **Kristensen S. et al.,** Therapeutic strategies in thrombosis. Clinical publishing. Oxford 2006
154. **Lim W, Khalid S, Douketis.,** Low-molecular-weight heparins for the treatment of acute coronary syndrome and venous thromboembolism in patients with chronic renal insufficiency. *J. thromres* 2005; 409-416
155. **Mousa Shaker.,** Low-molecular-Weight heparin in thrombosis and cancer. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Volumen 30, supplement 1, 2004