



TRABAJO FINAL:

TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS: ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES

AUTOR: Ostinelli, Cristian Alexis ¹

TUTOR: Cera, Domingo ²

COLABORADORES: Petroni, Gustavo ³

Kronemberger, Jorge ⁴

Pendino, Ana María ⁵

¹ Alumno de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

² Especialista en Clínica Médica. Docente de la Carrera de Especialización en Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

³ Comité de Docencia e Investigación Hospital Dr. Clemente Alvarez.

⁴ Alumno de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Residente 2º año Clínica Médica, Hospital Dr Clemente Alvarez.

⁵ Estadística. Secretaría de Salud Pública Rosario. Docente de la Facultad de Ciencias Económicas y Estadística. Universidad Nacional de Rosario

Correspondencia: alexisostinelli@hotmail.com

AÑO 2016

ABREVIATURAS UTILIZADAS

ETV: enfermedad tromboembólica venosa
TVP: trombosis venosa profunda
TEP: tromboembolismo pulmonar
ICC: insuficiencia cardíaca
ACO: anticoncepción oral
HBPM: heparina bajo peso molecular
HNF: heparina no fraccionada
ACCP: American College of Chest Physicians

Resumen

Introducción: La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV), es una enfermedad frecuente en el ámbito hospitalario, potencialmente mortal, causante de morbilidad significativa en los sobrevivientes y ampliamente prevenible. A nivel internacional, la American College of Chest Physicians (ACCP) realiza recomendaciones para la prevención de la misma. A pesar de contar con dichas guías de consenso, la adherencia a las mismas por parte de los médicos internistas ha sido informada como inadecuada en numerosos estudios en todo el mundo.

Objetivo: Establecer adherencia de los médicos del servicio de Clínica Médica del Hospital Dr. Clemente Alvarez a las guías de prevención del tromboembolismo venoso en el paciente hospitalizado con patología clínica.

Resultados: Se analizaron un total de 233 historias clínicas de sujetos internados en la sala de Clínica Médica, entre el período de tiempo comprendido en 1° de Noviembre y 31 de Diciembre de 2014, 224 cumplieron con la totalidad de los criterios de inclusión. Un 68.8 % de sexo masculino y un 31.2 % de sexo femenino, mayoría de pacientes con edades inferiores a los 60 años. En el 60.3 % de los 224 pacientes, el puntaje de Padua asignado fue inferior a 4 y en el restante 39.7 %, de 4 o más. El 48.2 % de los 224 pacientes no contaba con ninguna indicación para tromboprofilaxis. Entre los pacientes con un bajo puntaje de Padua (< 4) hay menor indicación de tromboprofilaxis siendo mayor la indicación de tromboprofilaxis en aquellos pacientes con un mayor puntaje de Padua (> 4).

Conclusiones: En este trabajo se evidencia una inadecuada adherencia a las recomendaciones sobre medidas de tromboprofilaxis farmacológica, el 35% de los pacientes con Score de Padua (< 4) la han recibido sin tener indicación, y dentro de aquellos con Score de Padua ≥ 4 , 15% no se le indicó tromboprofilaxis viendo así que sólo el 9% presentaban algún tipo de contraindicación para la misma. Pudiendo concluir que en nuestro Hospital existe una sobreutilización de esta intervención.

Palabras claves: Enfermedad tromboembólica, tromboembolismo pulmonar, tromboprofilaxis, guía CHEST, score de Padua, heparina sódica, heparina bajo peso molecular

Introducción

La ETV, constituida por la TVP y el TEP, tiene una incidencia 100 a 130 veces mayor en pacientes hospitalizados en comparación con la población general¹. Mas allá de que históricamente este ha sido un tema abordado y estudiado en pacientes quirúrgicos, debemos tener en cuenta que en verdad, últimos estudios indican que entre el 70 - 80 % de los TEP y 50 - 70% de los eventos TVP sintomáticos se encuentran asociados a hospitalización de pacientes no quirúrgicos²⁻³.

Estudios epidemiológicos basados en diferentes poblaciones evidencian como el TEP es el responsable de aproximadamente el 10 % de las muertes intrahospitalarias, sabiendo así además que alrededor del 70 % de estos casos nunca fue sospechado clínicamente, transformando de esta manera a la ETV como la principal causa de muerte prevenible dentro del hospital⁴⁻⁵.

En cuanto a datos epidemiológicos de la Argentina, se pueden encontrar dos publicaciones, una prospectiva observacional que reporta la tasa de incidencia poblacional de ETV⁶, y otra retrospectiva observacional sobre la prevalencia de ETV en pacientes internados en un hospital de tercer nivel⁷.

A nivel internacional desde el año 1986, la ACCP realiza regularmente recomendaciones para la prevención de la ETV.

Pero a pesar del impacto que implica la misma en la población expuesta y de contar con dichas guías de consenso basadas en la evidencia⁶⁻⁸, la tasa de adherencia a estas ha sido informada como subóptima en numerosos estudios en todo el mundo⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹, parte de mi interés radica en tener referencias de la adherencia a las guías en nuestro hospital, sabiendo que una recomendación habitual de los consensos es la elaboración de algoritmos locales para cada país e inclusive en cada institución, logrando así generalizar su conocimiento y la factibilidad de su aplicación. De modo tal que la implementación de estrategias locales que faciliten el uso sistemático de tromboprofilaxis en pacientes clínicos, contribuirá a disminuir la cantidad de eventos tromboembólicos asociados a la hospitalización y en disminuir tasa de morbi-mortalidad hospitalaria.

Pero no debemos olvidar que al no conocer la incidencia y al no tener estrategias locales propias, no podemos decir que por el contrario la prescripción en nuestro medio no sea excesiva pudiendo presentarse eventos adversos ligados a la misma tales como el sangrado, plaquetopenia, hematomas, entre otros, dado que esta no es una intervención inocua, sin riesgos y/o efectos adversos.

A la hora de hablar de evidencias actuales no hay dudas de la fuerte recomendación que existe sobre la tromboprofilaxis, ejemplo de ello es lo que se publica en la 9th Guía CHEST (sobre terapia antitrombótica y tromboprofilaxis), en donde se reúnen los resultados de los trabajos más representativos elaborados sobre el tema (ejemplo: MEDENOX/PREVENT/ARTEMIS) y donde se detalla lo siguiente:

Pacientes hospitalizados con patología clínica aguda, con riesgo incrementado de trombosis se recomienda la tromboprofilaxis con HBPM (IB). Y en aquellos pacientes con riesgo bajo de trombosis no se recomienda el uso de de esta ya sea con medidas farmacológicas ni con medidas mecánicas. (IB).

Aquellos pacientes con sangrado activo y/o riesgo de sangrado no se recomienda la tromboprofilaxis farmacológica (IB), es en estos pacientes que presenten riesgo aumentado de trombosis y que requieran medidas de prevención donde se recomiendan medidas mecánicas (IIC), sabiendo que la baja intensidad de esta recomendación se basa fundamentalmente en que no hay estudios donde se demuestre la eficacia de las mismas como medidas de prevención comparando con medidas farmacológicas¹⁰⁻¹².

En nuestro país existen guías elaboradas por consenso de expertos donde se siguen los lineamientos presentados a nivel internacional, en aquellos pacientes hospitalizados con movilidad reducida mayor a 48hs y que no presenten riesgo incrementado de sangrado, se recomienda iniciar tromboprofilaxis farmacológica (IB) si esta se asocia a por lo menos uno de los factores de riesgo (TABLA 1)¹³.

Tabla 1 - Factores de Riesgo
Edad > 60
Reposo > 48hs
Neoplasia activa
IMC >30
Antec. ETV
Embarazo/ puerperio
Catéter venoso central
Sme Nefrótico
ACO
Trombofilia
ICC

En los pacientes sin movilidad restringida se sugiere evaluar el riesgo con Score de Padua para decidir la indicación o no de tromboprofilaxis (TABLA 2). Aquellos pacientes con menos de 4 puntos sumados en dicha escala tienen bajo riesgo de ETV y no requieren tromboprofilaxis, mientras que aquellos que presentan 4 puntos o más tienen alto riesgo con fuerte recomendación de iniciar tromboprofilaxis¹⁴.

Tabla 2 - Score de Padua

Criterio	Puntos
Cáncer activo (Mtts, quimioterapia o radioterapia en los 6 meses previos)	3
Antecedentes de ETV	3
Inmovilidad durante 3 días o más	3
Trombofilia conocida (defecto de antitrombina III, proteína S o C Factor V Leyden, Sme antifosfolipídico)	3
Trauma o cirugía en los últimos 30 días	2
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
IAM o ACV	1
Infección aguda o enfermedad reumática	1
Obesidad (IMC > 30kg/m ²)	1
Tratamiento hormonal actual	1
Paciente > 70 años	1

• **Esquemas de profilaxis farmacológica (TABLA 3)**

La elección del fármaco anticoagulante debe basarse en la facilidad de la administración y en la disponibilidad que tenga la institución¹⁴. Para aquellos pacientes hospitalizados con indicación de tromboprofilaxis, se recomienda HBPM o HNF (IB), meta-análisis realizados han demostrado resultados beneficiosos en la tromboprofilaxis con HBPM en comparación con HNF¹⁵,

Tabla 3 - Esquema de tromboprofilaxis

Grupo de droga	Droga	Dosis	Intervalo	Vía	
HBPM	Enoxaparina	40mg	24hs	SC	
	Nadroparina	0,3ml	24hs	SC	Peso < 70kg
		0,4ml	24hs	SC	Peso > 70kg
HNF	Heparina Na	5000 UI	12hs	SC	Riesgo moderado
		5000 UI	8HS	SC	Riesgo alto

aunque los mismos no son del todo concluyentes, en países con estudios basados en costo-beneficio se puede observar mejores resultados con el uso de HBPM, y menor incidencia de eventos adversos graves como el sangrado¹⁶, por supuesto que esto deja abierto más que un debate en el caso de cual sería la situación en nuestro sistema de salud y en nuestro país donde los costos y la epidemiología dista de poder ser comparable con países donde se han realizado estos estudios. En nuestro medio sí podemos decir inicialmente que la ventaja del uso de HBPM radica en la mayor facilidad para la dosificación (una vez al día).

En guías elaboradas en Argentina el uso de HBPM sobre las otras medidas farmacológicas es recomendación (IC), teniendo la precaución de que en pacientes con insuficiencia renal con *clearance de creatinina* inferior a 30ml/min, se recomienda el uso de HNF (IB). Por esto debemos reconocer que existe una ventaja en el uso de HBPM pero falta elaboración de estudios que avalen su uso en nuestro medio por sobre la HNF.

En relación a los nuevos anticoagulantes orales (rivaroxaban) no se recomienda su utilización en pacientes hospitalizados por enfermedades clínicas en tromboprofilaxis (IIA). El estudio MAGELLAN¹⁷ demostró que rivaroxaban no fue inferior ni superior a enoxaparina para tromboprofilaxis a corto plazo (10 días) y superior al placebo para tromboprofilaxis prolongada (35 días). La eficacia de rivaroxaban no fue consistente en los pacientes con cáncer activo, viendose además una tasa de hemorragia superior a los pacientes del grupo de enoxaparina.

Objetivos

Objetivo primario:

- ❖ Establecer adherencia a las recomendaciones de tromboprofilaxis farmacológica en aquellos pacientes con patología clínica internados en sala general de nuestro Hospital.

Objetivos secundarios:

- ❖ Determinar el esquema de tromboprofilaxis más utilizado.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal para establecer adherencia a las recomendaciones existentes sobre tromboprofilaxis en pacientes con patología clínica internados en sala general del Hospital Dr Clemente Alvarez, de tercer nivel de atención, ubicado en la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina.

Dicho estudio cuenta con el aval y la autorización por parte del Comité de Docencia e Investigación del Hospital para su desarrollo en el ámbito hospitalario. La adherencia a las recomendaciones fueron establecidas de acuerdo a la agrupación de los pacientes y según Score de Padua.

Muestra

Se obtuvo durante el período de tiempo comprendido entre el 1° de Noviembre y 31 de Diciembre de 2014, a partir de la población hospitalaria que cumplía con los criterios de inclusión expuesto más adelante, recolectando las siguientes variables de las historias clínicas:

1. Edad: En años al momento del ingreso
2. Sexo: Femenino-Masculino
3. Motivo de internación (TABLA 4)
4. Factores de riesgo (TABLA 1)¹³
5. Score de Padua (TABLA 2)
6. Tromboprofilaxis indicada, al momento de ingreso (TABLA 5)
7. Contraindicación para tromboprofilaxis (TABLA 6)¹⁰

Tabla 4 - Motivo de Internación	
Motivo de Internación	1- Infección aguda
	2-Neoplasia/QMT
	3-Trastorno neurológico
	4-Trastorno hidroelectrolítico
	5-Hemorragia digestiva aguda
	6-Insuficiencia renal aguda/crónica
	7-Enfermedad cardiovascular
	8-Enfermedad respiratoria (no infecciosa)
	9-Otros

Tabla 5 - Tromboprofilaxis indicada	
Tromboprofilaxis indicada	1-HBPM
	2-HNF 5000 UI c/8hs SC
	3-HNF 5000 UI c/12hs SC
	4-Medidas no farmacológicas
	5-Ninguna

Tabla 6 - Contraindicación tromboprofilaxis

Contraindicación tromboprofilaxis	1-Plaquetas < 50000
	2-Sangrado activo
	3-ACV hemorrágico < 30 días
	4-ACV isquémico < 72hs
	5-Hipertensión no controlada
	6-Ninguna

Criterios de inclusión

Todos aquellos sujetos mayores de 16 años de edad que presenten historia clínica de ingreso al servicio de Clínica Médica del Hospital Dr Clemente Alvarez y cuyo motivo de internación sea exclusivamente clínico.

Criterios de exclusión

Aquellos internados en sala general que no tengan ingreso hospitalario al servicio de Clínica Médica como así tampoco los que hayan sido ingresados a nuestro servicio y presenten patología quirúrgica y/o traumatológica¹²⁻¹⁸, dado que deben seguirse protocolos de tromboprofilaxis diferentes entre sí y para con aquellos que presenten patología de índole clínica, menores de 16 años, mujeres embarazadas, pacientes bajo tratamiento dialítico, pacientes en tratamiento previo con anticoagulantes y/o en tromboprofilaxis.

Análisis estadístico

Los datos fueron recolectados de las historias clínicas de los pacientes utilizando las tablas anteriormente mencionadas con los códigos correspondientes y colocando todos los datos en una planilla Numbers V. 3.5.3. Mac y luego procesados en el software SPSS 18.0 permitiendonos llevar adelante un análisis descriptivo, univariable y multivariable.

Resultados

De un total de 233 pacientes, 224 cumplieron con la totalidad de los criterios de inclusión y exclusión, ya que 9 pacientes han sido descartados por presentar esquema de anticoagulación previo a su internación por motivos ajenos a su enfermedad actual.

De la muestra total, un 68.8 % de sexo masculino y un 31.2 % de sexo femenino, la mayoría de los pacientes tenían edad inferior a los 60 años.

Cuadro 1 - Distribución de pacientes por sexo

Sexo	Nº Pacientes	% Pacientes
Femenino	70	31,2
Masculino	154	68,8
Total	224	100,0

Cuadro 2. - Distribución de pacientes por edad

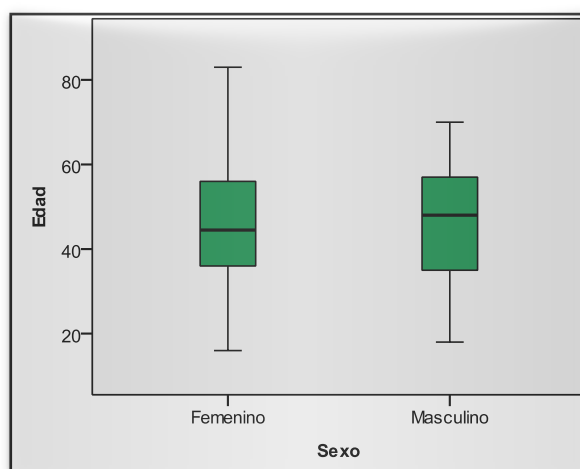
Edad (años)	Nº de Pacientes	% Pacientes
60 o menos	182	81,2
> 60	42	18,8
Total	224	100

Cuadro 3 - Estadísticos descriptivos de edad según sexo

Sexo	N	Edad Mínima	Edad Máxima	Media edad	Desvío estándar
Femenino	70	16	83	45,2	15,5
Masculino	154	18	70	46,0	14,2

El promedio de edad de los pacientes de sexo femenino es 45.2 ± 15.5 años y en los pacientes de sexo masculino de 46 ± 14.2 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de edad en función de sexo ($p = 0.706$).

Gráfico 1. Distribución de pacientes según sexo y edad

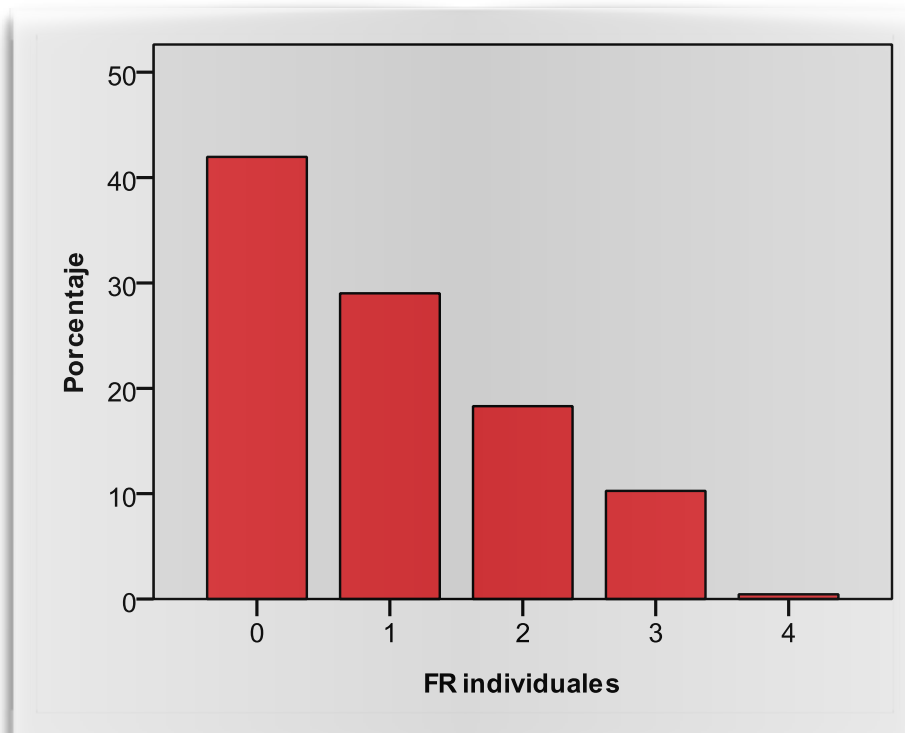


Cuadro 4 - Distribución de pacientes por motivo de internación

Motivo internación	Nº Pacientes	% Pacientes
Infección aguda	125	55,8
Neoplasia/QMT	18	8,0
Trastorno neurológico	6	2,7
Trastorno hidroelectrolítico	7	3,1
Hemorragia digestiva aguda	27	12,1
Insuficiencia renal aguda/crónica	6	2,7
Enfermedad cardiovascular	1	0,4
Enfermedad respiratoria (no infecciosa)	8	3,6
Otro	26	11,6
Total	224	100,0

Los motivos de internación más frecuentes corresponden a infección aguda (55.8 %) y hemorragia digestiva aguda (12.1 %).

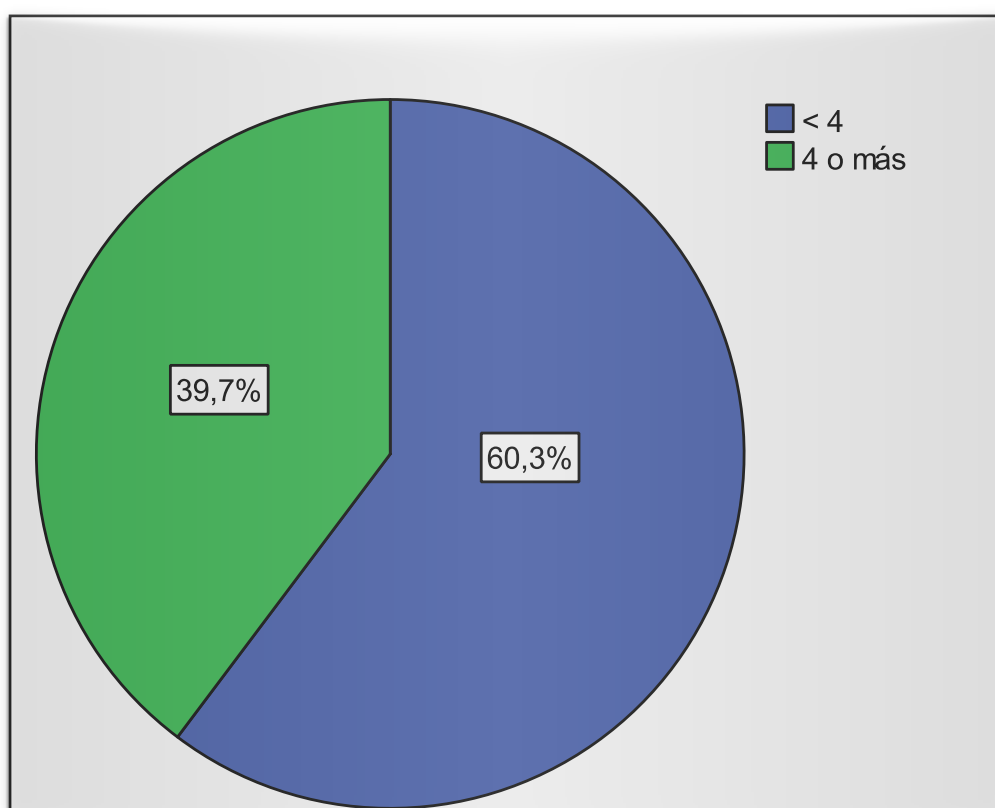
Gráfico 2. Distribución de pacientes por Número de Factores de Riesgo individuales



Un 42 % de los pacientes no presentó ningún factor de riesgo individual, 37.3 % 1 o 2 factores de riesgo individuales y en el restante 10.7 %, el número de factores de riesgo se incrementa a 3 o 4.

Cuadro 5 - Distribución de pacientes por Score de Padua		
Score de Padua	N° Pacientes	% Pacientes
< 4	135	60,3
4 o más	89	39,7
Total	224	100,0

Gráfico 3 Distribución de pacientes por Score de Padua

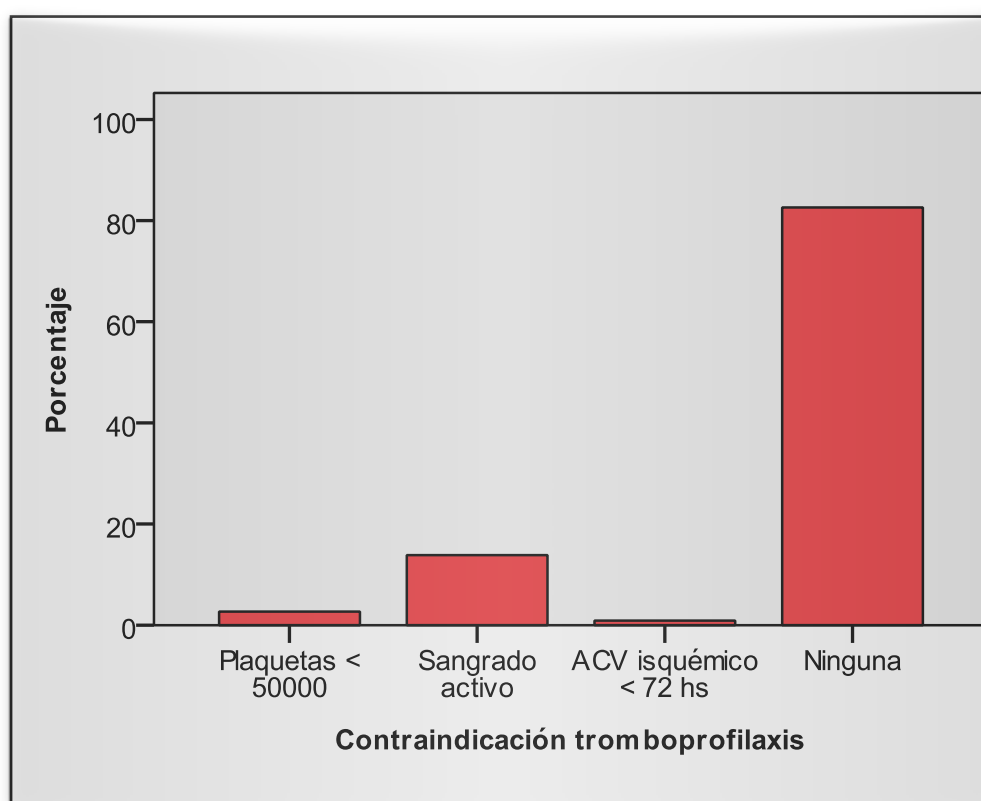


En el 60.3 % de los 224 pacientes, el score de Padua asignado fue inferior a 4 y en el restante 39.7 %, de 4 o más.

Cuadro 6 - Distribución de pacientes por Contraindicación

Contraindicación tromboprofilaxis	Nº Pacientes	% Pacientes
Plaquetas < 50000	6	2,7
Sangrado activo	31	13,8
ACV isquémico < 72 hs	2	0,9
Ninguna	185	82,6
Total	224	100,0

Gráfico 4. Distribución de pacientes por Contraindicación tromboprofilaxis

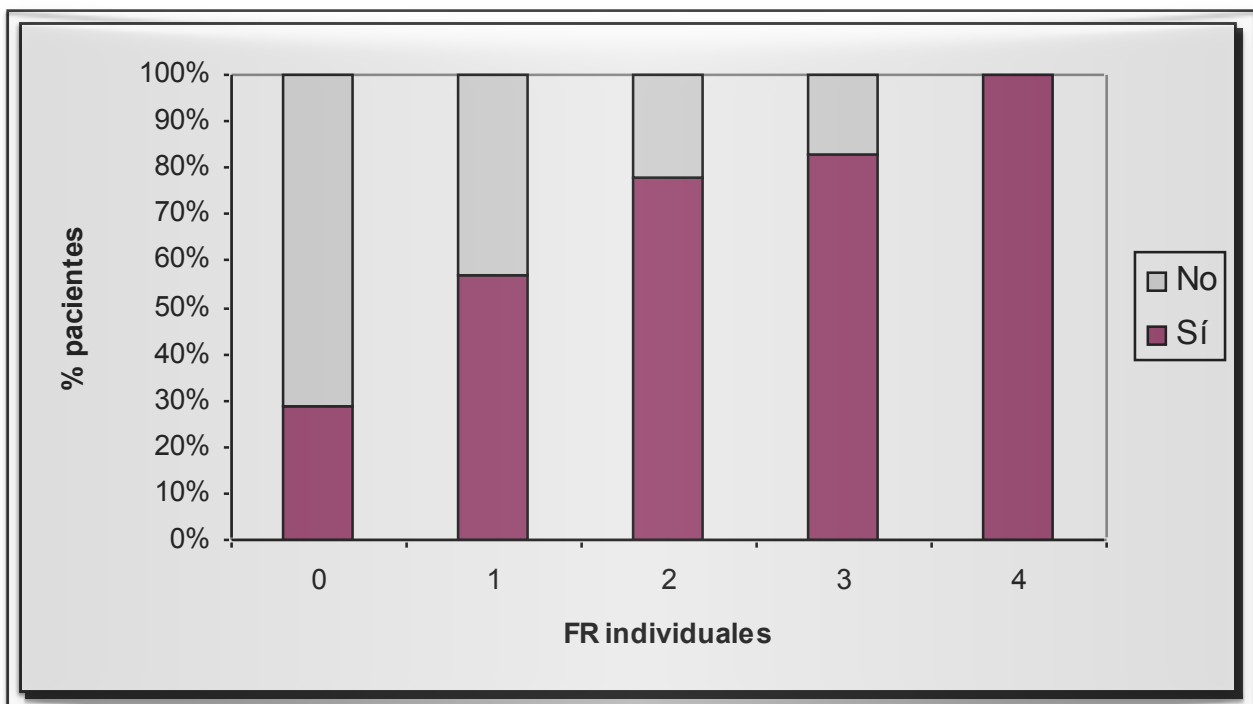


El 82,6 % de los 224 pacientes no presentó ninguna contraindicación para tromboprofilaxis. En el restante 17,4 % las contraindicaciones (en orden de frecuencia) fueron: sangrado activo, plaquetas < 50000 y ACV isquémico antes de las 72 horas.

El 48.2 % de los 224 pacientes no contaba con intervención establecida para tromboprofilaxis. En el restante 51.8 % la indicación refería (en orden de frecuencia) a HNF 5000 UI cada 12 hs SC, HNF 5000 UI cada 8 hs SC y HBPM.

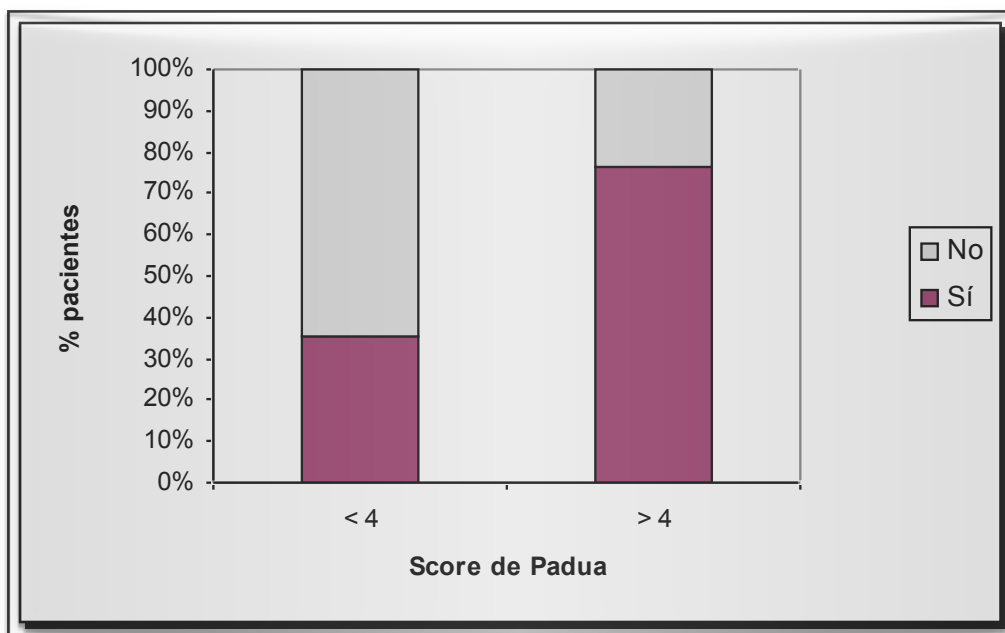
Cuadro 7 - Distribución de pacientes por Tromboprofilaxis indicada		
Tromboprofilaxis indicada	Nº Pacientes	% Pacientes
HBPM	3	1,3
HNF 5000 UI c/8 hs SC	19	8,5
HNF 5000 UI c/12 hs SC	94	42,0
Ninguna	108	48,2
Total	224	100,0

Gráfico 5. Distribución de pacientes por Número de factores de riesgo individuales y Tromboprofilaxis indicada



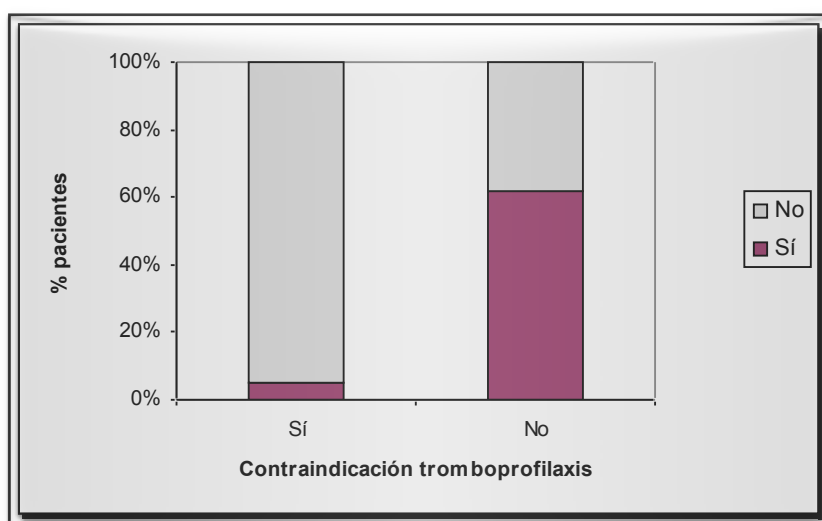
Se podría afirmar que a mayor cantidad de factores de riesgo individuales presentes en los pacientes mayor es la indicación de tromboprofilaxis, siendo significativa la relación ($p < 0.0001$).

Gráfico 6. Distribución de pacientes por Score de Padua y Tromboprofilaxis indicada



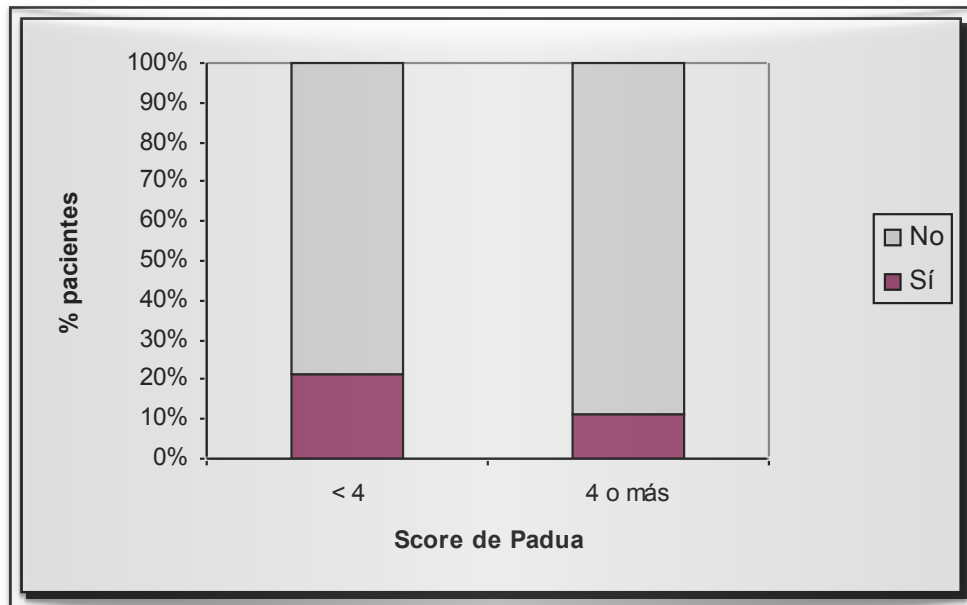
Entre los pacientes con un bajo puntaje de Padua (< 4) hay menor indicación de tromboprofilaxis siendo mayor la indicación de tromboprofilaxis en aquellos pacientes con un mayor puntaje de Padua (> 4). Se demuestra una relación estadísticamente significativa entre Score de Padua y Tromboprofilaxis indicada ($p < 0.0001$). IMC > 30, el reposo prolongado y edad > 60 años son los factores de riesgo que más se observaron en aquellos pacientes en los que se les indicó tromboprofilaxis sin presentar Score > 4, pudiendo considerar a los mismos como los factores de riesgo que los médicos internistas consideran como más importantes a la hora de pensar en factores pro-trombóticos.

Gráfico 7. Distribución de pacientes por Contraindicación Tromboprofilaxis y Tromboprofilaxis indicada



En 2 de los 39 pacientes (5.1 %) con contraindicación de tromboprofilaxis, fue indicada tromboprofilaxis. Esta relación es significativamente estadística. ($p < 0.0001$).

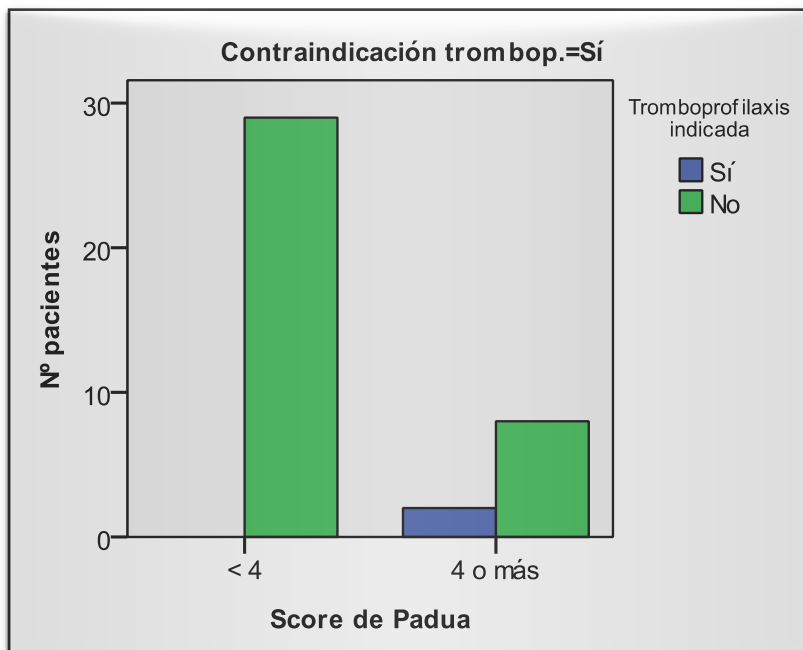
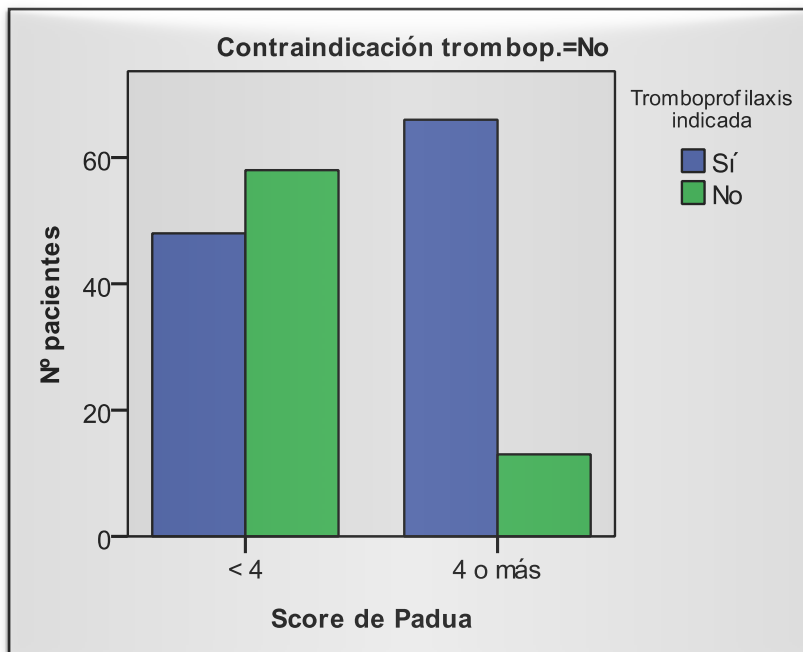
Gráfico 8. Distribución de pacientes por Score de Padua y Contraindicación Tromboprofilaxis



En un 21.5 % de pacientes (29/135) con Score de Padua inferior a 4 y en un 11.2 % de pacientes (10/89) con Score de Padua de 4 o más, estaba contraindicada la tromboprofilaxis. Se encontró una asociación significativa ($p = 0.048$).

Mientras que entre los 185 pacientes que no tenían contraindicación de tromboprofilaxis y no se les indicó la misma, 13 presentaban Score de Padua superior a 4, con significación estadística de la asociación ($p < 0.0001$).

Gráfico 10. Contraindicaciones, tromboprofilaxis indicada y Score de Padua



Discusión

La ETV esta asociada con una alta tasa de morbi-mortalidad ya sea tanto entre el ámbito hospitalario como así también ambulatorio en aquellas personas que presentaron internación reciente, dejando en claro que el mayor riesgo de esta enfermedad y de sus complicaciones no es mayoritariamente visible en pacientes con internación quirúrgica sino que lejos de serlo los pacientes con mayor exposición al riesgo para su desarrollo son aquellos con patología clínica-médica, encontrandonos así con la necesidad de realizar este trabajo y un análisis posterior de sus resultados para conocer en nuestro medio de trabajo como efectivizamos el uso de esta intervención que lejos esta de ser inocua y sin complicaciones.

La adherencia a una adecuada profilaxis, de la entidad prevenible causante del mayor número de muertes en pacientes hospitalizados, evidencia en parte la calidad de atención en salud que una institución está brindando a sus pacientes y a la población en general. El paradigma actual de la medicina basada en evidencia, exige la realización o adaptación de guías de manejo en cada institución y el fácil acceso a ellas para el personal de salud. Existen guías internacionales y nacionales que interpretan la importancia de realizar una profilaxis adecuada de esta enfermedad pero no tenemos a nivel local una epidemiología que avale posteriormente el correcto uso de la misma. Teniendo en cuenta además que el tratamiento de las complicaciones de ETV es más costoso y más complejo que su prevención¹⁹⁻²⁰, por lo que la más eficiente forma de prevenir el TEV fatal y no fatal es el uso adecuado y rutinario de profilaxis para aquellos sujetos con riesgo aumentado.

Para empezar este trabajo tiene como primer resultado que la mayor población en el período transversal en el que fue hecho, en nuestro hospital son mayoría los pacientes de sexo masculino, no existiendo evidencia en la literatura ni en las guías elaboradas que el sexo sea un factor de riesgo per se de ETV, si factores ligados al sexo como son por ejemplo el embarazo/ puerperio y el consumo de anticonceptivos.

Si, en el caso de realizar análisis de la variable edad, la cual debe de tenerse en cuenta por encontrarse dentro de los factores de riesgo donde existe influencia al desarrollo de ETV, el 81,2% de los pacientes de nuestra muestra no supera los 60 años, edad que toma de corte el Score de Padua.

Dentro de los resultados se ha podido ver como motivo de internación más frecuente a las infecciones agudas con el 55,8% seguido de hemorragia digestiva aguda alta/baja 12,1%.

Para determinar el valor del Score de Padua *se aplicó un estudio prospectivo*¹⁴ sobre 1180 pacientes, los cuales fueron clasificados en función de su riesgo, alto o bajo, de desarrollar TVP, procediendo luego a un control durante 90 días de la aparición de complicaciones sintomáticas. Al inicio del protocolo clasificaron para riesgo alto 469 pacientes de los cuales recibieron tromboprofilaxis 186, 4 de ellos desarrollaron TVP. No se administró profilaxis a 283, 31 pacientes de este grupo desarrollaron TVP. Pudiendo observar que la frecuencia de complicaciones por TVP en pacientes que recibieron tromboprofilaxis resultó un 90% más baja en comparación con la de aquellos a los que no se administró este tratamiento. Calificaron como de bajo riesgo 711 pacientes, a este grupo no se le indicó tromboprofilaxis, se produjeron eventos de TVP en 3 de ellos.

La tasa de complicaciones sintomáticas resultó 30 veces superior en los pacientes con puntuaciones ≥ 4 en el Score de Padua, a quienes no se indicó tratamiento de trombotoprofilaxis, en comparación con la de aquellos con valores < 4 .

Los autores de este trabajo¹⁴ consideran que la implementación de la trombotoprofilaxis en pacientes internados no-quirúrgicos clasificados como de alto riesgo de TVP (puntuación ≥ 4 en el Score de Padua) es efectiva y se asocia a un bajo riesgo de sangrado.

En nuestro trabajo el 60,3% han presentado < 4 en puntaje de score de Padua es decir con bajo riesgo al desarrollo TVP, y por ende, baja probabilidad a presentar complicaciones sintomáticas de esta. El 39,7% con ≥ 4 puntaje con requerimiento de trombotoprofilaxis por el alto riesgo al desarrollo de TVP y sus complicaciones.

Nunca debemos olvidar que si bien el score nos permite determinar aquellos pacientes con mayor riesgo de TVP, no tiene en cuenta la presencia de contraindicaciones para la trombotoprofilaxis, por ello en nuestro trabajo se tuvo en cuenta también si los pacientes portaban alguna contraindicación para la misma, viendo así en análisis de resultados que el 82,6% de los pacientes no presentaban contraindicaciones y que la entidad más frecuente fue el sangrado activo con un 13,8%.

Otro aspecto a resaltar es el tipo de trombotoprofilaxis indicada, al cual lo hemos planteado como un objetivo secundario, pero no menor dado que siempre es una gran disyuntiva si es más efectiva la utilización de HBPM y/o HNF y dentro de esta misma si se debe utilizar en forma más segura-efectiva con frecuencia cada 8 hs y/o cada 12hs. Existen varios estudios, retrospectivos y otros prsopectivos, ensayos clínicos, metaanálisis que involucran esta incognita.

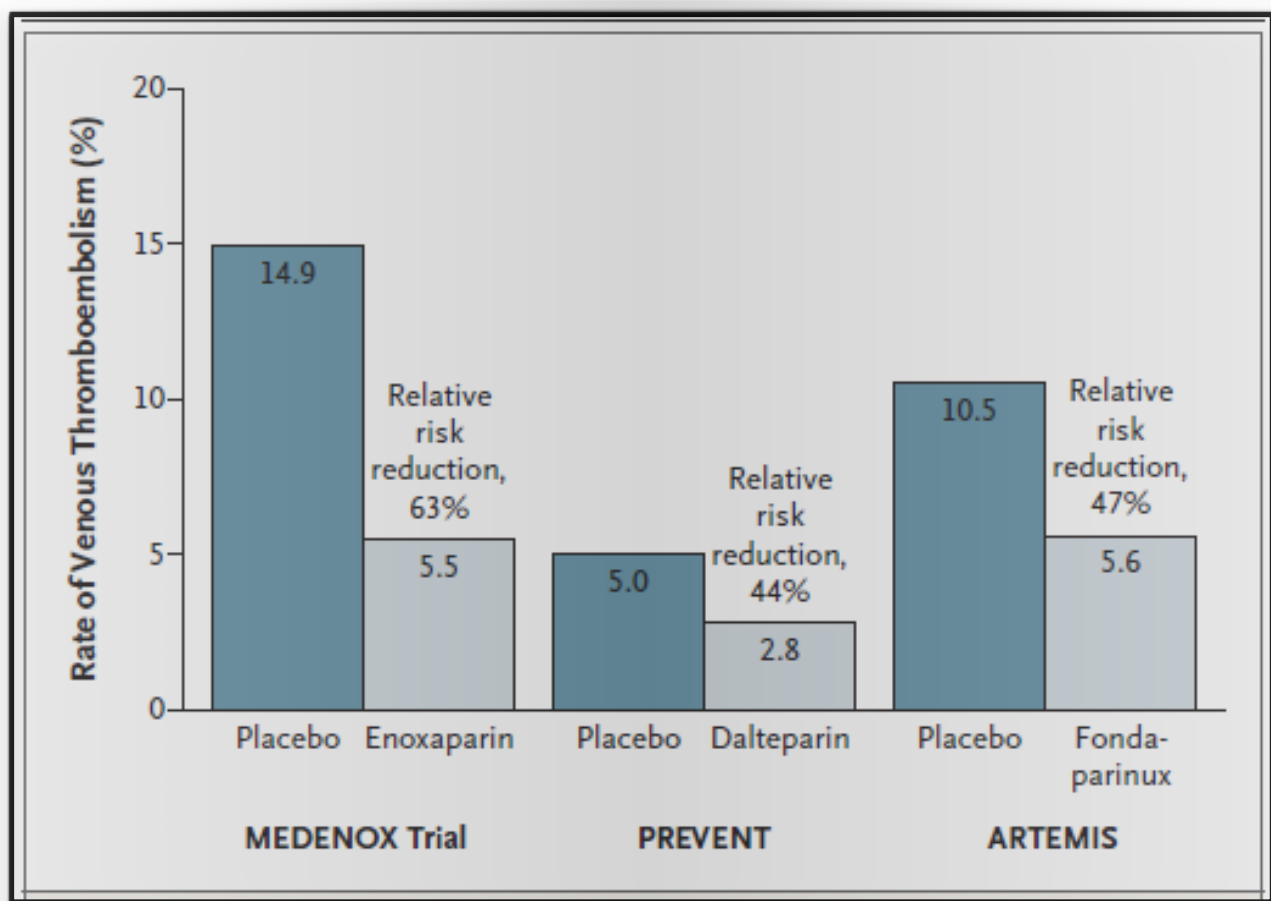
El *metaanálisis de Wein*¹⁵ mostró que el uso de HNF disminuye el riesgo relativo de TVP en 67% y el de TEP en 36%. No hubo diferencias de mortalidad respecto a placebo. El uso de HNF en dosis de 5000 UI tres veces al día versus dos veces al día se asoció a una mayor reducción del riesgo de TVP (73 vs 48%), hallazgo similar al publicado en el *metaanálisis de King*²¹, en el cual hubo una tendencia no significativa a reducir la tasa de TVP (5,4 vs 3,5 eventos por cada 1.000 paciente/día) y TEP (1,5 vs 0,5) a expensas de una mayor tasa de sangrados (0,33 vs 0,73).

En base a estos resultados podría plantearse el uso de HNF tres veces al día en pacientes de alto riesgo tromboembólico y dos veces al día en aquellos con riesgo bajo-moderado o mayor riesgo de sangrado.

La información del beneficio de las HBPM como ya hemos mencionado con anterioridad proviene principalmente de dos estudios randomizados: **MEDENOX** y **PREVENT**.

El estudio **MEDENOX** comparó dos dosis de enoxaparina (20 y 40 mg al día) contra placebo en 1.102 pacientes médicos. El grupo asignado a 40 mg tuvo una reducción significativa del riesgo relativo de ETV (TVP y TEP) de 63% (5,5 vs 14,9%). No hubo diferencias significativas en mortalidad ni complicaciones hemorrágicas. El grupo asignado a 20 mg no tuvo diferencias con el placebo²².

El estudio **PREVENT** distribuyó en forma aleatoria a 3.706 pacientes médicos a recibir dalteparina 5.000 UI al día por 14 días o placebo. El grupo asignado a dalteparina también presentó una reducción significativa en el riesgo relativo de sufrir un evento tromboembólico de 44% (2,8 vs 5,0%). Tampoco hubo diferencias en mortalidad y eventos hemorrágicos²³.



Charles W. Francis, M.D. Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients *N Engl J Med* 2007; 356:1438-1444 April 5, 2007 DOI: 10.1056/NEJMcp067264

Y en cuanto a Fondaparinux, existe un solo estudio en pacientes médicos, **ARTEMIS**. En dicho estudio 849 pacientes médicos similares a los incluidos en los estudios anteriores fueron distribuidos en forma aleatoria a fondaparinux 2,5 mg al día o placebo. El grupo asignado a fundaparina tuvo una reducción de 47% en el riesgo relativo de presentar eventos tromboembólicos (5,6 versus 10,5%)²⁴.

En el gráfico anterior se observan los tres estudios clínicos donde se pone en evidencia el beneficio de distintas HBPM sobre placebo en profilaxis de TVP.

Por otro lado debemos analizar que sucede en cuanto al uso de HBPM vs. HNF, existe más de un metaanálisis comparando la efectividad y seguridad de las HBPM y la HNF los cuales muestran resultados similares entre sí aunque no del todo concluyentes alguno de ellos con una discreta diferencia a favor de la aplicación de tromboprofilaxis con HBPM.

En el metaanálisis de Wein, las HBPM producían una mayor reducción del riesgo de TVP y una tendencia no significativa a reducir el riesgo de TEP y complicaciones hemorrágicas.

En el metaanálisis previo de Mismetti²⁵, no hubo diferencias significativas entre HBPM y HNF en prevención de eventos tromboembólicos pero sí una disminución significativa en el riesgo de hemorragias mayores. El metaanálisis más reciente de Bump²⁶ no mostró diferencias

significativas entre HBPM y HNF en términos de reducción del riesgo de TVP o TEP, aunque sí una tendencia no significativa a presentar menos eventos hemorrágicos a favor de las HBPM.

En pacientes que presenten riesgo elevado, se han llevado adelante dos estudios que muestran una mayor efectividad de HBPM por sobre HNF: **PREVAIL y PRINCE**.

El estudio **PREVAIL** estudió con distribución aleatoria 1.762 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico incapaces de deambular a enoxaparina 40 mg al día o HNF 5000 UI 2 veces al día (esquema discutible, pero sin dudas el más utilizado y el más estudiado). El grupo asignado a enoxaparina tuvo un riesgo relativo 43% menor de presentar un evento tromboembólico. No hubo diferencias en la incidencia de complicaciones hemorrágicas²⁷.

El estudio **PRINCE** estudió con distribución aleatoria 665 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva (Capacidad Funcional III/IV) o enfermedad respiratoria grave a recibir enoxaparina 40 mg al día o HNF 5000 UI tres veces al día. La heparina de bajo peso fue más efectiva reduciendo el riesgo de TVP (9,7% versus 16,1%)²⁸.

En suma, las HBPM son al menos tan efectivas como la HNF y parecen ser más seguras. Una de las principales ventajas es la comodidad de administración tanto para el paciente como para el personal de enfermería, lo cual lo hacen más atractivo su uso por sobre la HNF, en cuanto al costo es discutible su desventaja ya que existen estudios realizados en EEUU, donde se visualiza una clara ventaja de las HBPM sobre las HNF evaluando cantidad de eventos tromboembólicos, efectos adversos y días de hospitalización²⁹, en nuestro medio no disponemos de este tipo de análisis.

En nuestro trabajo el 48,2% de los pacientes no recibieron ningún tipo de medida de profilaxis, del resto un 42% han recibido HNF 5000UI dos veces al día, un 8,5% HNF 5000UI tres veces al día y tan sólo el 1,3% HBPM, cabe aclarar que en nuestro hospital en sala general no se dispone de medidas no farmacológicas de tromboprofilaxis, por eso solo fueron evaluadas las medidas farmacológicas, también sorprende el poco porcentaje de uso de HBPM que en nuestro hospital responde a una cuestión de disponibilidad y costos. En el caso de la dosificación de HNF tres veces al día no se correlaciona al número de factores de riesgo de los pacientes ya que de ese 8,5%, solo el 30% presentaba mas de 2 factores de riesgo, por ende podemos decir que depende del médico que ha realizado la indicación, y no del riesgo evaluado como hemos visto con anterioridad. Sabiendo que la misma debe responder a un aumento del riesgo con un mayor número de factores de riesgo para TVP, el esquema más utilizado a la hora de elegir tromboprofilaxis fue HNF dos veces al día, de los cuales se pudo observar que un 15% presentaban 3 o más factores de riesgo lo que probablemente hubiera sido adecuado un esquema de tres veces al día.

La distribución de pacientes por Score de Padua y tromboprofilaxis, se observó que el 35% de aquellos que presentaron un puntaje inferior a 4 han recibido tromboprofilaxis la mayoría de ellos esquema de HNF dos veces al día, por otro lado el 23% de aquellos con puntaje 4 o más no han recibido esquema de tromboprofilaxis estadísticamente significativo (**Gráfico 6**). Viendo así en el (**Gráfico 8**), que el porcentaje de pacientes dentro del grupo de Score de Padua 4 o más con contraindicaciones para tromboprofilaxis es bajo, apenas representa el 11,2% de los mismos, dentro de los cuales, 5,1% (2/39) de los pacientes que presentaban contraindicaciones para tromboprofilaxis farmacológica han recibido la misma (**Gráfico 10**).

Conclusión

Numerosos estudios han evaluado el uso de la profilaxis farmacológica en pacientes hospitalizados en servicios médicos, así como la adherencia a las guías de manejo o protocolos adoptados en las instituciones, sin embargo, en Argentina los estudios publicados son escasos.

En nuestro trabajo lo que se evidencia es una incorrecta aplicación de medidas de tromboprofilaxis farmacológica, el 35% de los pacientes con Score de Padua < 4 la han recibido sin tener indicación, aunque ninguno de ellos presentaba contraindicaciones específicas para la misma.

Dentro de los pacientes que presentaban indicación de tromboprofilaxis, (Score de Padua \geq 4), un 15% no se indicó viendo que sólo el 9% del total de estos pacientes presentaban algún tipo de contraindicación para la misma.

Evidenciándose así una importante falta de categorización de nuestros pacientes previo a la indicación de tromboprofilaxis para evitar la inadecuada utilización de la misma.

Estos hallazgos hacen concluir que pese a las numerosas guías publicadas y al creciente cuerpo de evidencia sobre los beneficios de la profilaxis, los médicos tratantes, no solo no consideran realizarla, sino que la realizan inadecuadamente cuando deciden emplearla, lo cual es inaceptable desde el punto de vista de seguridad para los pacientes y no debe ser pasado por alto sin que los médicos actuantes desarrollen políticas conjuntas a corto plazo para modificar esta conducta. Un ejemplo a seguir sería la elaboración de Guías, algoritmos institucionales propios de nuestro Hospital para ejercer una medicina basada en la evidencia, disminuyendo los riesgos de nuestro accionar sobre los pacientes.

Limitaciones

La principal limitación de nuestro trabajo se debe en no realizar un estudio tomando en cuenta la totalidad de pacientes hospitalizados en sala general, es decir agrupando pacientes de servicios como cirugía general, traumatología, ginecología, urología, neurocirugía, esto responde a que los pacientes de los servicios quirúrgicos, por sus condiciones de base, como la inmovilidad, la cirugía mayor, la presencia de malignidad, etc., son considerados de riesgo, y además se utiliza otro score de categorización de riesgo como es el Score de Caprini, este estudio puede ser considerado para adoptar medidas propias en servicio de Clínica Médica de nuestro hospital dispuestas a esquematizar el uso de tromboprofilaxis como así también para que en un futuro se pueda realizar un estudio ampliado hacia todos los pacientes hospitalizados.

Cada institución debe realizar su evaluación. No es suficiente con que existan guías de manejo disponibles; la estratificación de los pacientes por nivel de riesgo de TVP al ingreso al hospital son estrategias claves para mejorar la implementación de la profilaxis, con beneficio especialmente en los pacientes de más alto riesgo. Adicionalmente, se requiere de la educación médica continua, que busque informar a los médicos de la importancia de la tromboprofilaxis.

Referencias

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (suppl 6): 381s-453s.
2. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259-62.
3. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Javanovic B, 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: 933-8.
4. Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol* 1997; 50: 609-10.
5. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81.
6. Vazquez FJ, Posadas-Martinez ML, Vicens J, Gonzalez Bernaldo de Quirós F, Giunta H. Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort.
7. Mazzei JA, Campos AL, Melero MJ. Frecuencia e incidencia de tromboembolia venosa en un hospital general. *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 289-94.
8. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-94.
9. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 7-47.
10. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 53-70.
11. Korin JD, Sánchez Ávalos JC. Profilaxis del tromboembolismo venoso, sí pero... *Medicina (B Aires)* 1996; 56: 299-307.
12. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2)(suppl):e227S-e277S.
13. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in non surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 195-226.
14. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450-7.

-
15. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167:1476–1486.
 16. Leykum L, Pugh J, Diuguid D, Papadopoulos K. Cost utility of substituting enoxaparin for unfractionated heparin for prophylaxis of venous thrombosis in the hospitalized medical patient. *J Hosp Med* 2006; 1:168–176.
 17. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 1945-6.
 18. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012.
 19. Nuijten MJ, Berto P, Kosa J, et al. Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients from the Italian NHS perspective. *Recenti Prog Med*. 2002;93:80-91.
 20. Bick R. Proficient and cost-effective approaches for the prevention and treatment of venous thrombosis and thromboembolism. *Drugs* 2000;60(3):575-595.
 21. King CS, Holley AB, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest* 2007; 131: 507-16.
 22. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800. MEDENOX
 23. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-9. PREVENT.
 24. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325-9. ARTEMIS.
 25. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; 83: 14-9.
 26. Bump GM, Dandu M, Kaufman SR, Shojania KG, Flanders SA. How Complete Is the Evidence for Thromboembolism Prophylaxis in General Medicine Patients? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J HospMed* 2009; 4: 289-97.
 27. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347-55.
 28. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003; 145: 614-21.
 29. Lisa J. McGarry, MPH; David Thompson, PhD; Milton C. Weinstein, PhD; and Samuel Z. Goldhaber, MD. Cost Effectiveness of Thromboprophylaxis With a Low-Molecular-Weight Heparin Versus Unfractionated Heparin in Acutely Ill Medical Inpatients. *The American Journal of managed care*. 2004 Vol.10, N 9

