

## GUÍA DE RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN ADULTOS EN LA ARGENTINA

FERNANDO JAVIER VÁZQUEZ<sup>1</sup>, RICARDO WATMAN<sup>2</sup>, ALICIA B VILASECA<sup>3</sup>, VIVIANA E. RODRIGUEZ<sup>4</sup>,  
ADRIÁN JORGE CRUCIANI<sup>5</sup>, JORGE DAVID KORIN<sup>6</sup>, ALDO HUGO TABARES<sup>7</sup>, JOSÉ M. CERESSETTO<sup>8</sup>,  
MARCEL MARÍA CLAVIER LIETTI<sup>9</sup>, CLAUDIA A. STINGA<sup>10</sup>, PABLO BONGIORNO<sup>11</sup>, MAGDALENA ANA PRINCZ<sup>12</sup>,  
NATALIA SCHUTZ<sup>5</sup>, CLAUDIA ELIANA BARADA PALMERO<sup>13</sup>, RICARDO SALVADOR<sup>14</sup>, AMANDA CANAVERI<sup>14</sup>,  
JORGE MORÓN<sup>14</sup>, CARLOS PALE<sup>15</sup>, JAVIER SAIMOVICI<sup>1</sup>, FEDERICO J. CAPPARELLI<sup>16</sup>, NÉSTOR A. WAINSTEIN<sup>17</sup>,  
ENRIQUE M. BALDESSARI<sup>18</sup>, MARÍA ESTER ARISCANCELA<sup>19</sup>, ESTEBAN LIFSCHITZ<sup>20</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, <sup>2</sup>Swiss Medical Medicina Privada, <sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemostasia, Clínica San Camilo, <sup>4</sup>Área de Seguridad del Paciente, Hospital Alemán, <sup>5</sup>Departamento de Medicina Interna U.A.I. Hospital Universitario, <sup>6</sup>Hematología (Consultor), Sanatorio de los Arcos, Buenos Aires, <sup>7</sup>Servicio de Medicina Vascular y Trombosis, Hospital Privado de Córdoba, <sup>8</sup>Servicio de Hematología Hospital Británico de Buenos Aires, <sup>9</sup>Servicio de Clínica Médica, Casa Hospital San Juan de Dios, Ramos Mejía, <sup>10</sup>Área de Internación del Sanatorio Los Arcos de Buenos Aires, <sup>11</sup>Internación de Clínica Médica de la Clínica del Sol, <sup>12</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Universitario Austral, <sup>13</sup>Servicio de Clínica Médica, Clínica de Cuyo, Mendoza, <sup>14</sup>Servicio de Clínica Médica, Clínica Santa Isabel, <sup>15</sup>Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, <sup>16</sup>Departamento Medicina Interna, FLENI (Instituto Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea), <sup>17</sup>FCCP, FCCM, FAHA, Medicina Interna y Terapia Intensiva de FLENI, <sup>18</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario, Fundación Favaloro, <sup>19</sup>Servicio de Hematología del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires y del Hospital Universitario Austral, <sup>20</sup>Clínica Médica, Programa Zona Segura de Trombosis, Ciudad de Buenos Aires

**Resumen** La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en adultos posee elevada morbimortalidad y puede asociarse a complicaciones crónicas invalidantes. Sin embargo, la adherencia a estándares de cuidado no es óptima. Se analizó la evidencia disponible en tromboprofilaxis y se generaron recomendaciones (1) o sugerencias (2) con diferentes grados de evidencia (A, B o C) para diferentes escenarios y métodos de tromboprofilaxis. En cirugías ortopédicas mayores se recomienda la profilaxis farmacológica con heparinas de bajo peso molecular, HBPM (1B), fondaparinux, dabigatrán y rivaroxaban (1B) que deben iniciarse durante la internación y mantenerse hasta 35 días después de la cirugía de cadera y hasta 10 días posteriores a la artroplastia de rodilla. La artroscopia de rodilla y la cirugía de columna programada no requieren profilaxis farmacológica (2B) salvo que posean factores de riesgo adicionales, en cuyo caso se recomiendan las HBPM. En pacientes con internación clínica y movilidad reducida esperable mayor a tres días, que posean factores de riesgo adicionales, se recomienda tromboprofilaxis con HBPM, HNF o fondaparinux (1B) hasta el alta. Aquellos pacientes neuroquirúrgicos o con HIC deberán recibir inicialmente tromboprofilaxis mecánica (2C) y dependiendo del caso, iniciar HBPM o HNF entre las 24-72 horas posteriores (2C). Estas últimas dos drogas son recomendadas para pacientes críticos. Los pacientes sometidos a cirugías no ortopédicas con bajo riesgo de ETV deberán realizar deambulación precoz (2C) y tromboprofilaxis mecánica (2C), mientras que aquellos en los que el riesgo de ETV sea elevado deberán recibir HBPM y HNF (1B o 2C según su riesgo de sangrado).

**Palabras clave:** profilaxis, trombosis venosa profunda, tromboembolismo de pulmón, enfermedad tromboembólica venosa

**Abstract** *Venous thromboembolic prophylaxis. Guidelines for adults in Argentina.* The venous thromboembolic disease (VTD) in adults has a high morbidity and mortality. It can be also associated to disabling chronic conditions. In spite of this, prophylaxis in healthcare assistance is still underused. In this article, the available evidence in thromboprophylaxis was analyzed to offer recommendations (1) or suggestions (2) classified according to different levels of evidence (A, B or C). Different medical scenarios and types of thromboprophylaxis were analyzed. In major orthopedic surgeries low molecular weight heparins, LMWH, inhibitors of the Xa and IIa factors are recommended (1B) to be started during hospitalization and continued for 35 days in hip replacement surgery and for 10 days in total knee replacement surgery. Knee arthroscopy and spine surgery do not require pharmacologic treatment (2B) unless the patient has other risks factors for thrombosis. In such cases, LMWH are recommended. Non-surgical patients who have at least one risk factor should receive LMWH, NFH or fondaparinux (1B) if they are to be bedridden or unable to walk for three or more days. Patients undergoing neurosurgery or with intracranial hemorrhage should receive mechanic prophylaxis (2C), and accordingly they should start LMWH or NFH 24 to 72 hours afterwards (2C). The latter two drugs are recommended for critically ill patients. Patients with low risk for VTD undergoing other type of surgeries should be prescribed with mechanical prophylaxis (2C) and encouraged to walk promptly (2C), while those with high risk should be prescribed with LMWH or NFH (1B or 2C according to bleeding risk factors).

**Key words:** prophylaxis, thrombosis, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolic disease

En los últimos años se han elaborado varias guías destinadas a la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en diferentes lugares del mundo<sup>1-8</sup>.

Debido al avance del conocimiento sobre sus factores predisponentes y al surgimiento de nuevas estrategias preventivas las mismas son actualizadas periódicamente. A pesar de la gran cantidad de información a nivel mundial, estas recomendaciones son subutilizadas. Se estima que aproximadamente la mitad de los pacientes en riesgo moderado o grave de ETV no reciben la profilaxis antitrombótica adecuadamente<sup>9, 10, 11</sup>.

Una recomendación habitual de los consensos es la elaboración de guías locales para cada país e inclusive de cada institución, para lograr generalizar su conocimiento y la factibilidad de su aplicación adecuada. Con este objetivo un grupo de médicos de diferentes especialidades y expertos en ETV elaboraron una guía de recomendaciones para la profilaxis antitrombótica en la Argentina. La misma ha sido evaluada y avalada por la Sociedad Argentina de Hematología, la Sociedad Argentina de Medicina.

Este documento está destinado a médicos clínicos, internistas, hospitalistas, generalistas, hematólogos, cardiólogos, cirujanos, oncólogos, traumatólogos, obstetras y otros trabajadores de la salud y contiene la información sintetizada y actualizada sobre la profilaxis de la ETV en pacientes de diferentes grupos de riesgo.

**Epidemiología:** Las dos principales manifestaciones clínicas de la ETV son la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo de pulmón (TEP) y constituye una causa de elevada morbi-mortalidad. En EE.UU. se reportan anualmente aproximadamente 2 millones de casos de TVP, 600 000 casos de TEP y 200 000 muertes por TEP<sup>12</sup>.

La tasa de mortalidad al mes del evento de TEP en las diferentes series se encuentra entre el 8 y el 30%<sup>12-24</sup>. Además, la ETV puede asociarse a complicaciones crónicas invalidantes, como la hipertensión pulmonar crónica<sup>25</sup> y el síndrome postrombótico<sup>26</sup>.

Según estudios basados en diferentes poblaciones de comunidades, la incidencia de ETV en la población general se encuentra entre 1 y 2 casos cada 1000 personas/año<sup>27-29</sup>. En cuanto a datos epidemiológicos de la Argentina, encontramos dos publicaciones, una prospectiva observacional que reporta la tasa de incidencia poblacional de ETV<sup>30</sup> y otra retrospectiva observacional sobre la prevalencia de ETV en pacientes internados en un hospital de tercer nivel<sup>18</sup>.

A pesar del impacto que implica la ETV en la población expuesta y de contar con guías de consenso basadas en la evidencia existente sobre la profilaxis<sup>10, 30</sup>, la tasa de adherencia a dichas recomendaciones ha sido informada como subóptima en numerosos estudios en todo el mundo<sup>3-6, 9, 10, 31, 32</sup>.

Conocer la magnitud y las consecuencias de la ETV es el punto de partida para mejorar la adherencia de los médicos a las recomendaciones para la profilaxis de ETV.

## Materiales y métodos

El panel de expertos que integra este grupo realizó una extensa revisión bibliográfica de las recomendaciones existentes sobre la profilaxis de la ETV en diferentes bases de datos (Revisión Cochrane, *Pubmed*, *Tripdatabase*). Los autores se dividieron en cinco grupos para revisar la evidencia bibliográfica en los diferentes grupos de riesgo (pacientes con patología quirúrgica, con patología ortopédica, patología médica, pacientes oncológicos y embarazo). Se seleccionó la bibliografía aceptada por la mayoría de las Sociedades Médicas, la más actualizada y se jerarquizó su importancia según dos características; por un lado, la fortaleza de las recomendaciones: tipo I (acuerdo general en el beneficio otorgado por el procedimiento o tratamiento), tipo IIa (procedimiento o tratamiento razonable); IIb (podría sugerirse aunque los beneficios no son del todo claros) y tipo III (acuerdo en la falta de beneficio); y por otro lado, la calidad de los estudios que sustentan esas recomendaciones: nivel de evidencia de alta calidad (tipo A), que son las que derivan de meta-análisis o múltiples estudios aleatorizados y controlados; nivel de evidencia de moderada calidad (tipo B), proveniente de un único ensayo clínico aleatorizado o de estudios clínicos observacionales y no controlados; y finalmente evidencia proveniente de consensos o la opinión de expertos (tipo C). Luego de la evaluación dentro de cada grupo, las recomendaciones fueron discutidas y consensuadas por todos los expertos en conjunto, para finalmente elaborar este texto.

Se incluyeron en el análisis como medidas profilácticas de ETV a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparina sódica no fraccionada (HNF), inhibidores del factor X subcutáneo, dicumarínicos, nuevos anticoagulantes orales (NAO), aspirina; y medidas físicas como la deambulacion precoz, las medias de compresión graduada (MCG) y los dispositivos de compresión neumática intermitente (CNI).

Antes de iniciar cualquier tipo de profilaxis recomendamos solicitar exámenes de laboratorio con tiempo de protrombina, KPTT, recuento plaquetario y función renal basales.

Estas recomendaciones no tienen como intención sustituir el juicio profesional de los médicos, sino intentar difundirlas localmente, de manera que resulten accesibles, prácticas y de aplicación sencilla.

## Resultados

### Profilaxis antitrombótica en cirugía ortopédica

#### *Cirugía ortopédica mayor*

Se engloban en esta categoría tres cirugías ortopédicas que comparten un riesgo elevado de ETV en caso de no recibir una profilaxis antitrombótica adecuada<sup>34</sup>.

Dichas cirugías son la Artroplastia Total de Rodilla (ATR), Artroplastia Total de Cadera (ATC) y Cirugía por Fractura de Cadera (CFC). Particularmente estas últimas dos constituyen las cirugías de mayor riesgo tromboembólico<sup>35</sup>. De hecho se estima una incidencia de 40-60% de ETV en cirugía ortopédica mayor cuando no se utiliza trombopprofilaxis<sup>1</sup>

Al momento de decidir la mejor estrategia frente a cada caso en particular, deben considerarse los factores

relacionados con el paciente (riesgo tromboembólico vs. riesgo de complicaciones hemorrágicas), aquellos vinculados con el tipo de procedimiento y su duración y la mejor opción terapéutica disponible.

Factores de riesgo: Al igual que en el resto de las cirugías, pueden existir factores de riesgo de ETV propios del paciente (Tabla 1); sin embargo, el elevado riesgo inherente al procedimiento en sí mismo, es una condición suficiente para recomendar realizar profilaxis antitrombótica. La presencia o no de factores de riesgo adicionales redundará en la necesidad de combinar métodos profilácticos, pero la ausencia de los mismos no permite evitar la indicación de profilaxis. En todos los casos se recomienda evaluar no solo el riesgo tromboembólico sino también el riesgo de sangrado y en función de la ponderación de cada uno de ellos definir la conducta profiláctica más adecuada para cada paciente (Tabla 2).

Las siguientes recomendaciones tienen por objetivo disminuir la incidencia de TVP y TEP sintomáticos en los pacientes sometidos a las siguientes cirugías.

En el caso de ATC y ATR programadas recomendamos como primera elección a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) por sobre el resto de las drogas que se pueden utilizar<sup>1, 37, 38</sup> (IB).

Las opciones de elección se detallan a continuación y las dosis y vías de administración se describen en la Tabla 3: enoxaparina, nadroparina 0.3 ml (si el paciente pesa hasta 70 kg) o 0.4 ml (si pesa más de 70 kg), bemiparina, fondaparinux<sup>39</sup>, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán<sup>38, 40, 42</sup> (IB).

En el caso de la enoxaparina y nadroparina se deben iniciar hasta 12 horas antes de la cirugía. Si por algún motivo no fuera posible iniciar la profilaxis antes de la cirugía, la dosis recomendada para enoxaparina es mayor, 30 mg cada 12 horas subcutánea (SC) iniciando a las 12 horas del postoperatorio<sup>43</sup>.

La bemiparina debe iniciarse a las 6 horas del postoperatorio, el fondaparinux entre las 6 y 24 horas del postoperatorio, la HNF debe iniciarse 2 horas antes de la cirugía; en caso de no ser posible iniciar antes de la cirugía se debe iniciar a las 6 horas del postoperatorio.

El rivaroxabán debe iniciarse entre las 6 y 10 horas del postoperatorio<sup>40, 42</sup>, el dabigatrán a las 4 horas luego del postoperatorio<sup>38, 41</sup> (recordar que la primera dosis debe ser la mitad de la recomendada) y el apixaban debe iniciarse entre 12 y 24 horas del postoperatorio<sup>44</sup>, los tres por vía oral (VO).

Otras alternativas son los dicumarínicos por VO, (IB), y la HNF<sup>45</sup> (IB). Los dicumarínicos no pueden iniciarse hasta las 12 a 24 horas del postoperatorio.

No se recomienda el uso de aspirina a menos que ninguna de las anteriores sea posible, en ese caso utilizar dosis de 160 mg por día por VO<sup>46</sup> (IIB).

TABLA 1.– Factores individuales de riesgo de ETV

Edad > 60 años
Reposo esperable mayor a 48 h
EPOC-Insuficiencia respiratoria en últimos 30 días
Insuficiencia cardíaca
Cáncer activo o en tratamiento
Obesidad (IMC > 30 kg/m2)
Insuficiencia venosa crónica
Antecedentes de ETV
Antecedente familiar de ETV espontánea
Embarazo o puerperio (hasta 6 semanas)
Catéter venoso central
Enfermedad inflamatoria intestinal
Síndrome nefrótico
Terapia con estrógenos
Cirugía mayor o politraumatismo en el último mes
Infección aguda (solo pacientes quirúrgicos)
Fenómeno inflamatorio agudo (solo pacientes quirúrgicos)
Trombofilia

En caso de que exista una contraindicación para la profilaxis farmacológica se recomienda indicar profilaxis mecánica<sup>47, 48</sup> (IC), preferentemente CNI por sobre las MCG.

#### **Cirugía por fractura de cadera**

En este tipo de cirugía, recomendamos las mismas estrategias que en el apartado anterior EXCEPTO el uso de los nuevos anticoagulantes orales (NAO) y dicumarínicos, los cuales no han sido evaluados para esta indicación.

En todas estas situaciones, en caso de presentar riesgo aumentado de sangrado, recomendamos indicar profilaxis mecánica (preferentemente CNI) por sobre no indicar profilaxis (Ila C), hasta que el riesgo de sangrado se reduzca y permita utilizar profilaxis farmacológica.

El inicio de la profilaxis depende del tipo de cirugía, especialmente si es programada o no, así como de la droga elegida.

Recomendamos iniciar la profilaxis desde el diagnóstico de la fractura en el momento de la hospitalización del paciente. La misma deberá suspenderse 12 horas antes de la cirugía y reiniciarse respetando los plazos de cada una de las drogas descritas en el apartado anterior.

#### **Duración de la profilaxis**

La deambulacion no constituye un motivo suficiente para suspender la profilaxis en este grupo de cirugías. Estudios observacionales demostraron que el riesgo para el desarrollo de ETV se mantiene elevado hasta 3 meses luego de la cirugía<sup>49</sup>. En función de ello recomendamos continuar con la profilaxis luego de la externación hospitalaria y a pesar de la deambulacion precoz. Los plazos recomen-

TABLA 2.– Riesgo de sangrado y conductas de profilaxis de ETV

Factor de riesgo	Conducta
Hemorragia activa (CI)	Profilaxis mecánica CNI o MCG
Trombocitopenia grave < 50 000 mm <sup>3</sup> (CI)	Evaluar profilaxis mecánica
Coagulopatía grave (CI)	Evaluar profilaxis mecánica
Hemorragia intracraneal reciente < 30 días (CI)	Profilaxis mecánica CNI o MCG
Insuficiencia renal crónica CI Creat< 30 ml/min	Reducción dosis HBPM o utilizar HNF o medidas mecánicas
Peso < 45 Kg	Reducción de dosis de heparina
Insuficiencia hepática (RIN > 1.5)	Evaluar profilaxis mecánica CNI o MCG
Hipertensión arterial no controlada (TA diastólica > 120 mmHg o sistólica > 200 mmHg)	Profilaxis mecánica hasta controlar la presión arterial y luego indicar profilaxis farmacológica
Hemorragia en los 3 meses previos al ingreso	Evaluar profilaxis mecánica CNI o MCG (valorar riesgo beneficio de utilizar anticoagulantes) Para insertar o remover catéteres se debe suspender la HBPM 12 horas previas si el paciente recibe dosis de profilaxis.
Anestesia/analgesia peridural	Se puede reiniciar HBPM en dosis profilácticas 2 horas después de la extracción del catéter si la punción no fue traumática. Evitar anestesia peridural en pacientes con fondaparinux. Evitar el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides

CI: Contraindicación absoluta para profilaxis farmacológica

dados para la suspensión de la profilaxis dependen del tipo de cirugía realizada.

En la ATC y en la CFC recomendamos extender la profilaxis idealmente hasta 28 a 35 días del postoperatorio y como mínimo por 14 días<sup>50</sup> (IB).

En la ATR recomendamos una duración mínima de 10 días después de la cirugía<sup>51</sup> (IB). En este grupo se recomienda evaluar en forma individual, para definir si corresponde extender la profilaxis más allá de los 10 días y completar 28 a 35 días después del postoperatorio<sup>34</sup>.

Por último, no recomendamos la colocación rutinaria de filtro de vena cava inferior<sup>52</sup> (FVCI) para profilaxis primaria ni la realización de Eco Doppler venoso previo al egreso hospitalario<sup>53</sup>, en pacientes asintomáticos.

### Artroscopia de rodilla

La artroscopia de rodilla es un procedimiento quirúrgico utilizado tanto para el diagnóstico como el tratamiento de las afecciones de la rodilla y que se realiza cada vez con mayor frecuencia en forma ambulatoria.

Se considera un procedimiento mínimamente invasivo; sin embargo, algunos pacientes podrían necesitar un tiempo quirúrgico más prolongado, padecer alguna lesión, por lo cual podrían requerir mayor tiempo de inmovilidad postoperatoria, o presentar factores de riesgo propios adicionales (Tabla 1), que pueden incrementar el riesgo de ETV.

La incidencia de TVP en pacientes sometidos a artroscopia de rodilla varía entre 0.6% y 17.9%<sup>54-57</sup>.

En los pacientes sometidos a artroscopia de rodilla sin antecedentes de ETV o neoplasia activa, sugerimos no utilizar tromboprofilaxis farmacológica<sup>34</sup> (II a B).

En los casos individualizados de riesgo incrementado sugerimos indicar HBPM con las mismas dosis recomendadas en ortopedia mayor, iniciando en el postoperatorio y por lo menos durante 7 días.

La evidencia no avala la vigilancia ecográfica como rastreo rutinario para la detección de TVP asintomática<sup>34</sup> (IB).

### Cirugía electiva de columna vertebral

De acuerdo con las recomendaciones actuales y teniendo en cuenta el tipo de cirugía, debe iniciarse profilaxis antitrombótica mecánica<sup>58</sup> en todos los casos en que ésta se encuentre disponible, y profilaxis farmacológica si el paciente reúne factores de riesgo adicionales para desarrollar ETV<sup>59</sup>.

Los factores de riesgo son inherentes al tipo de cirugía y/o a los antecedentes o condición clínica del paciente<sup>1, 34, 60, 61</sup> (Tabla 1). Aquellos relacionados con la cirugía son el abordaje anterior y los procedimientos con una duración mayor de una hora.

En los procedimientos quirúrgicos de la columna vertebral en pacientes sin factores de riesgo asociados, sugerimos la deambulacion precoz<sup>34</sup> (IIa C).

En todos los procedimientos de cirugía prolongada recomendamos indicar profilaxis mecánica (IB), independientemente del riesgo del paciente<sup>1, 34</sup>.

TABLA 3.– Drogas disponibles, dosis, intervalos de aplicación y vía de administración

Grupo	Grupo de drogas	Droga	Dosis	Intervalo	Vía de aplicación	Comentario
Quirúrgicos y Ortopedia	HBPM	Enoxaparina	40 mg*	24 h	SC	IMC > 35 kg/m <sup>2</sup> *
		Nadroparina	0.3 ml	24 h	SC	Peso ≤ 70 kg
		Nadroparina	0.4 ml	24 h	SC	Peso > 70 kg
		Nadroparina	0.6 ml	24 h	SC	Peso ≤ 70 kg
Moderado	HNF	Bemiparina	3 500 UI	24 h	SC	
		Heparina No Fraccionada	5 000 UI	12 h	SC	
Alto	Anti - X	Heparina No Fraccionada	5 000 UI	8 h	SC	
		Fondaparinux	2.5 mg	24 h	SC	
Dicumarínicos	NAO	Dabigatrán	220 mg	24 h	Oral	
		Dabigatrán	150 mg**	24 h	Oral	
		Rivaroxabán	10 mg	24 h	Oral	
		Apixabán	2.5 mg	12 h	Oral	
		Acenocumarol	Ajuste individual (RIN entre 2-3)	24 h	Oral	
Antiagregante Plaquetario		Aspirina	160 mg	24 hs	Oral	

\* En pacientes con IMC > 35Kg/m<sup>2</sup> la dosis se debe ajusta a 0.5 mg/kg/día

\*\* En pacientes mayores de 75 años y/o con un clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min y/o que están medicados con amiodarona

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; NAO: nuevos anticoagulantes orales; RIN: razón internacional normalizada.

Si el paciente presenta factores de riesgo y/o será sometido a un procedimiento prolongado, recomendamos indicar profilaxis farmacológica<sup>1, 34, 60</sup> (IA).

Las drogas recomendadas son la enoxaparina (IB), nadroparina: la dosis debe ajustarse según peso (0.4ml por día hasta 70 kg de peso y 0.6ml por día en pacientes de más peso (IB), bemiparina, HNF (para esta indicación la dosis es superior (5000 UI SC cada 8 horas) (IB) y fondaparinux (IB)<sup>1, 34, 60</sup>.

La profilaxis mecánica, de encontrarse disponible, debe iniciarse al ingreso del paciente al hospital y la profilaxis farmacológica debe iniciarse a las 24 horas después del postoperatorio y mantenerse hasta la externación.

### Patología ortopédica menor

En esta categoría se incluyen lesiones aisladas (por ejemplo, fracturas, rupturas tendinosas y lesiones de los cartílagos o partes blandas) de los miembros inferiores distales a la rodilla, quirúrgicas o no, que requieran inmovilización del miembro afectado debido al uso de yesos, ortesis u otros aparatos ortopédicos. Cuando este grupo

de pacientes no recibe profilaxis antitrombótica el riesgo de TEP es 0.3% y el de TVP sintomática 2.4%<sup>34</sup>.

El consenso de ACCP (*American College of Chest Physicians*) del año 2012 sobre profilaxis para ETV no recomienda el uso de profilaxis sistemática en este grupo de pacientes. La evidencia al respecto posee algunas limitaciones ya que los estudios incluyen pacientes con diferentes patologías, diferentes tiempos de inmovilización, y a que aquellos pacientes con mayor riesgo trombotico por características propias, fueron excluidos<sup>34</sup>. Los autores de la revisión Cochrane sobre prevención de ETV con HBPM en este grupo de pacientes<sup>62</sup>, recomiendan indicar profilaxis debido a la disminución significativa en la tasa de ETV total y al bajo riesgo de sangrado mayor (1 sangrado no fatal cada 300 pacientes tratados).

En los pacientes sin riesgo aumentado de sangrado, que requieran 7 días o más de inmovilización del miembro inferior y con factores de riesgo adicionales de riesgo para ETV (Tabla 1), sugerimos indicar profilaxis con HBPM con la misma dosis que para ortopedia mayor, desde el inicio de la inmovilización (IIb B) y extenderla por un mínimo de

TABLA 4.– Escala de Padua

CRITERIO	PUNTOS
Cáncer activo (metástasis, quimioterapia o radioterapia en los 6 meses previos).	3
Antecedente de ETV	3
Inmovilidad durante 3 días o más	3
Trombofilia conocida (defectos de la antitrombina III, proteína C o S, factor V Leyden, mutación de protrombina G20210A, síndrome 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 $\geq$ 30kg/m <sup>2</sup> )	1
Tratamiento hormonal actual	1
Paciente $\geq$ 70 años	1

La escala de Padua es útil para pacientes con internaciones médicas pero no se aplica a pacientes en estado crítico internados en unidad de terapia intensiva (UTI).

Los pacientes con menos de < 4 puntos tienen bajo riesgo de ETV y no requieren trombotprofilaxis. Los pacientes con 4 puntos o más tienen alto riesgo y tienen indicación de recibir trombotprofilaxis.

\*IMC significa índice de masa corporal, \*\* IAM: infarto agudo de miocardio, \*\*\* ACV: accidente cerebrovascular.

10 días y hasta la extracción del yeso, ortesis u otro dispositivo de inmovilización y como máximo hasta 35 días<sup>34, 62</sup>.

No hemos encontrado evidencia suficiente para recomendar otros métodos de profilaxis en este grupo.

Recomendamos en contra de indicar profilaxis farmacológica rutinaria para todos los pacientes de este grupo (Ib B).

### Profilaxis de la ETV en pacientes con patología clínica

A nivel mundial se estima que la ETV es la tercera causa de muerte de origen cardiovascular, luego de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebro vascular, y la principal causa de muerte prevenible en los pacientes hospitalizados<sup>63</sup>. Su prevalencia entre los pacientes internados es cercana al 1%<sup>18</sup>.

En los pacientes clínicos hospitalizados, el riesgo de ETV aumenta 8 veces y representa entre el 50 y el 75% de todos los ETV ocurridos en pacientes internados<sup>64</sup>.

La profilaxis con HNF está asociada con una reducción estadísticamente significativa del TEP, con un descenso absoluto de 4 eventos por cada 1000 pacientes tratados y un aumento sin significancia estadística de eventos hemorrágicos mayores (1 por cada 1000 personas tratadas)<sup>64</sup>.

En la mayoría de los pacientes que reciben profilaxis, el beneficio clínico en la reducción de la incidencia del TEP supera claramente al riesgo de sangrado<sup>65</sup>.

Los factores de riesgo de ETV más relevantes<sup>66</sup> se pueden ver en la Tabla 1.

### Indicación de la profilaxis antitrombótica durante la internación

En el grupo de pacientes hospitalizados con movilidad reducida esperable mayor a 3 días, sin riesgo incrementado de sangrado, recomendamos indicar profilaxis antitrombótica farmacológica (IB) si se asocia a por lo menos uno de los siguientes factores de riesgo de ETV<sup>64</sup>:

- Neoplasia activa
- Edad de 40 años o mayor
- Antecedente de ETV
- Infección aguda
- Enfermedad neurológica con déficit motor agudo
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad respiratoria (EPOC, fibrosis pulmonar, trasplante pulmonar, etc.)
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad reumática aguda

En los pacientes sin movilidad restringida sugerimos evaluar el riesgo con la escala de Padua para decidir la indicación de profilaxis farmacológica (Tabla 4). Los pacientes con menos de 4 puntos en dicha escala tienen bajo riesgo de ETV y no requieren trombotprofilaxis. Los pacientes con 4 puntos o más tienen alto riesgo y tienen indicación de recibir trombotprofilaxis<sup>66</sup>.

### Subgrupo de pacientes con patología neurológica aguda

La hemorragia intracraneana (HIC) aumenta el riesgo de ETV y requiere una estrategia de profilaxis particular<sup>64, 67</sup>. El riesgo estimado a corto plazo es de 1 a 2% de TEP, 4% de TVP sintomática y hasta 16% de TVP asintomática<sup>68</sup>.

Cerca del 70% de los pacientes que se presentan en forma aguda por HIC presentan algún grado de expansión del hematoma durante las primeras 24 horas del inicio de los síntomas<sup>69</sup>. En los pacientes con HIC, un meta-análisis reciente que incluyó estudios controlados que evaluaron la profilaxis farmacológica contra la profilaxis mecánica demostró una disminución significativa del riesgo de TEP a favor de la primera (RR, 0.37; P = 0.01) y una disminución no significativa de la mortalidad intrahospitalaria (16.1% contra 20.9%; RR: 0.76; P = 0.07), sin un incremento estadísticamente significativo en el tamaño del hematoma (8.0% contra 4.0%; RR: 1.42; 95% CI, 0.57-3.53; P = 0.45)<sup>70</sup>.

En consecuencia, en los pacientes con HIC sugerimos indicar profilaxis con CNI, o de no ser posible con MCG hasta por lo menos 48 a 72 horas del cese del sangrado cerebral y a partir de ese momento agregar profilaxis farmacológica con HBPM, o de no ser posible con HNF<sup>64-70</sup> (IIa A). Evaluar relación riesgo beneficio con otros factores de riesgo para ETV en pacientes con aumento de riesgo de resangrado de acuerdo a la tasa de incremento del tamaño del hematoma durante las primeras 24 horas<sup>69-70</sup> (IIa C). La presencia de hematoma lobar o la evidencia de microsangrados múltiples secundarios a angiopatía amiloide en la resonancia magnética son factores que aumentan el riesgo de resangrado<sup>69</sup>.

En los pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática sugerimos indicar profilaxis con CNI, o de no ser posible con MCG hasta por lo menos 48 a 72 horas después de la resolución de exclusión endovascular o quirúrgica del aneurisma y posteriormente agregar profilaxis farmacológica con HBPM o de no ser posible con HNF<sup>70</sup> (IIa C).

En los pacientes con un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico sugerimos indicar profilaxis farmacológica con HBPM, o de no ser posible con HNF, iniciando en las primeras 24 horas. En caso de presentar una contraindicación para la profilaxis farmacológica sugerimos profilaxis con CNI (IIa B)<sup>71</sup>.

En el resto de los pacientes clínicos hospitalizados la indicación de recibir profilaxis deberá individualizarse, balanceando el riesgo de ETV utilizando la Escala de Padua<sup>66</sup> (Tabla 4) con los factores de riesgo de sangrado (Tabla 2), la presencia de contraindicaciones para la profilaxis antitrombótica<sup>64</sup> y las alternativas terapéuticas.

Cuando se decide indicar profilaxis antitrombótica sugerimos mantenerla hasta el alta institucional (2B)<sup>64</sup>.

En los pacientes con catéteres venosos centrales a permanencia, sugerimos no indicar profilaxis antitrombótica de forma rutinaria<sup>64</sup> (IIa B).

### **Esquemas de profilaxis farmacológicas**

La elección del fármaco anticoagulante debe basarse en la conformidad y preferencias del paciente, en la facilidad

de la administración y en la disponibilidad de fármacos que tenga la institución<sup>64</sup>.

Para los pacientes internados con enfermedades con indicación de tromboprofilaxis, recomendamos indicar HBPM, HNF o fondaparinux (IB) (Tabla 3).

Las HBPM no han demostrado ser más efectivas que las HNF como agentes tromboprolifáticos en pacientes con enfermedades clínicas, excepto en pacientes con ACV isquémico<sup>65</sup>.

Las ventajas del uso de HBPM radican en la mayor facilidad para la dosificación (una vez por día) y una menor incidencia de sangrado en comparación con la HNF<sup>72</sup>.

Recomendamos HBPM sobre las otras medidas farmacológicas<sup>64, 65, 72</sup> (IC).

Si bien el fondaparinux ha demostrado ser efectivo en la prevención de la ETV, no hay estudios comparativos con heparinas en pacientes con patologías clínicas<sup>73</sup>. Su uso debe considerarse en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina<sup>62</sup>. En los pacientes con insuficiencia renal con un *clearance* de creatinina inferior a 30 ml/min, recomendamos indicar HNF<sup>74, 75</sup> (IB).

**A continuación se enumeran los esquemas disponibles de profilaxis en los pacientes con enfermedad clínica aguda** (las dosis, vías de administración e intervalos de aplicación pueden verse en la Tabla 3)<sup>64</sup>:

Enoxaparina 40 mg por día<sup>76</sup> (IB). En los pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC) de 35 o mayor sugerimos ajustar la dosis por el peso, a 0.5 mg/kg/día<sup>77, 78</sup> (2C). Fondaparinux 2.5 mg/día SC<sup>79</sup> (IB); HNF: 5000 UI cada 8 horas por vía SC (IB). También puede indicarse cada 12 horas (IIa C). Si bien no hay estudios comparativos directos entre ambas dosis, la dosis menor sería menos efectiva<sup>80</sup>. Nadroparina: la dosis debe ser ajustada al peso del paciente y es 3800 UI (0.4 ml) en pacientes de hasta 70 kg y debe aumentarse a 5700 (0.6 ml) en los de mayor peso<sup>81</sup> (IIa B). Sin embargo, no hay recomendación del fabricante para su indicación como profilaxis en pacientes clínicos.

En relación a los nuevos anticoagulantes orales sugerimos no utilizar rivaroxaban en pacientes hospitalizados por enfermedades clínicas (IIa B). El estudio MAGELLAN<sup>82</sup> demostró que rivaroxaban fue no-inferior a enoxaparina para tromboprofilaxis a corto plazo (10 días) y superior al placebo para la tromboprofilaxis prolongada (35 días). La eficacia de rivaroxaban no fue consistente en los pacientes con cáncer activo; además, la tasa de hemorragia fue superior a la de los pacientes del grupo de enoxaparina.

Sugerimos no utilizar apixaban en la tromboprofilaxis de pacientes hospitalizados con enfermedades clínicas (IIa B). En el estudio ADOPT<sup>83</sup> apixaban (administrado durante 30 días) no fue superior a la enoxaparina (6 a 14 días) e incrementó los eventos hemorrágicos mayores.

En los pacientes que presentan contraindicaciones para la profilaxis farmacológica recomendamos indicar profilaxis mecánica (ver más adelante).

TABLA 5.– Factores de riesgo de ETV específicamente asociados a cáncer

Relacionados con el paciente	Relacionados con el cáncer	Relacionados con el tratamiento
> 60 años	Localización primaria	Quimioterapia
Comorbilidades *	Estadio con metástasis	Agentes antiangiogénicos (talidomida, lenalidomida, bevacizumab)
Obesidad	Histología ( mayor para adenocarcinoma)	Terapia hormonal
ETV previa	Tiempo desde el diagnóstico ( mayor en los 3 a 6 meses iniciales)	Agentes estimulantes de eritropoyesis
Trombofilia		Transfusiones
		Catéteres implantables
		Radiación
		Cirugía

\* Insuficiencia cardíaca, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad inflamatoria crónica, cirugía en las últimas 6 semanas, infección aguda, hemoglobinopatías.

### **Subgrupo de pacientes clínicos con neoplasia activa (muy alto riesgo de ETV)**

Los siguientes datos epidemiológicos revelan la importancia de la asociación entre el cáncer y la trombosis y enfatizan la importancia de considerar profilaxis de ETV en estos pacientes<sup>84-86</sup>.

La presencia de cáncer aumenta el riesgo de ETV entre 4 y 6 veces; el 20% de los pacientes con cáncer desarrollará un evento de ETV<sup>87</sup>. Los pacientes a los que se les diagnostica cáncer dentro del primer año del diagnóstico de ETV tienen un elevado riesgo de enfermedad neoplásica diseminada y una supervivencia promedio del 38% al año, inferior a la de los pacientes con cáncer sin ETV<sup>88</sup>.

Los pacientes con presentación simultánea de cáncer y ETV tienen una supervivencia al año del 12% en comparación con 36% en los pacientes a los que se diagnostica cáncer sin ETV<sup>89</sup>. La presentación de TVP sin la presencia de un factor desencadenante evidente, se asocia a una neoplasia oculta en un 10% de los casos, particularmente en el primer año de seguimiento<sup>84</sup>.

La ETV tiene consecuencias graves para el paciente portador de una neoplasia, posee un 20% de riesgo anual de recurrencia, 12% de riesgo anual de hemorragia y elevados gastos por el requerimiento de hospitalización (según datos de EE.UU., en el año 2002 el costo anual por paciente ascendió a 20 000 dólares). La ETV es la segunda causa más frecuente de mortalidad en los pacientes portadores de una neoplasia y causa directa de la muerte en el 9%. Cuando los pacientes reciben quimioterapia la mortalidad temprana aumenta hasta 3 veces<sup>90</sup>. Más de la mitad de los pacientes que mueren por ETV, lo hacen en etapas no terminales de enfermedad neoplásica. Además, el 50% de los pacientes con cáncer presentan en la autopsia ETV, muchas veces no sospechada antes del óbito<sup>91</sup>.

Todo paciente con cáncer activo debe ser considerado como candidato para recibir profilaxis antitrombótica por considerarse paciente de riesgo particularmente elevado<sup>84-91</sup>.

Los factores de riesgo de ETV en los pacientes con cáncer pueden estar vinculados a las características del paciente, del tumor y/o al tratamiento<sup>92</sup>, como se observa en la Tabla 5.

### **Recomendaciones en pacientes con cáncer durante la internación por causas clínicas**

En los pacientes portadores de una neoplasia que deben ser internados por una intercurencia y en los cuales se prevea que presentarán su movilidad reducida recomendamos indicar profilaxis farmacológica con HBPM, HNF o fondaparinux (IB) y si no presenta contraindicaciones mantener la profilaxis durante toda la internación<sup>76, 79, 93-97</sup>.

No hay datos que permitan concluir sobre la superioridad de una HBPM sobre otra.

Sugerimos indicar HBPM como primera elección por sobre la HNF.

### **Tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios con cáncer**

No se recomienda la profilaxis antitrombótica de forma rutinaria en pacientes ambulatorios con cáncer que reciben quimioterapia en forma ambulatoria (IIIB). Existen dos potenciales excepciones que son los pacientes con bajo riesgo de sangrado y carcinoma de páncreas<sup>98</sup> (IB) o carcinoma de pulmón localmente avanzado o metastásicos<sup>99</sup> (IIb B). El esquema recomendado es enoxaparina 40 mg por día por vía SC. En estos casos recomendamos emplear un *score* predictivo de ETV asociado a quimioterapia para tomar la decisión individualizada<sup>100, 101</sup> (Tablas 6 y 7).

En los pacientes portadores de mieloma múltiple (MM) tratados con inmunomoduladores y esteroides, sugerimos indicar profilaxis con aspirina en dosis de 100 mg/día VO



(IC). En pacientes con MM y riesgo más incrementado de ETV por recibir tratamiento con doxorubicina o presentar insuficiencia cardíaca, antecedente de ETV, obesidad o inmovilidad prolongada, sugerimos indicar la profilaxis con dicumarínicos, manteniendo los controles de RIN entre 2 y 3 o con enoxaparina 40 mg por día por vía SC<sup>101</sup> (IIa C). Recomendamos educar al paciente y su familia en relación a las medidas para estimular la movilidad del paciente.

Determinar la extensión de la profilaxis en pacientes con cáncer después de la externación puede ser difícil en algunos pacientes, en esos casos puede recurrirse a la utilización de marcadores biológicos para definir la indicación<sup>102, 103</sup> (Tablas 8 y 9).

## Tromboprofilaxis en pacientes ambulatorios

### *Tromboprofilaxis en los pacientes crónicamente inmovilizados*

Sugerimos no utilizar tromboprofilaxis farmacológica crónica en pacientes inmovilizados más de 3 meses, independientemente de que residan en un geriátrico o su domicilio<sup>64</sup> (IIb C).

### *Tromboprofilaxis en viajes prolongados*

En el caso de pacientes sin factores de riesgo de ETV asociados, que realizarán viajes prolongados en avión (más de 8 horas) sugerimos no indicar tromboprofilaxis farmacológica pero sí deambulación durante el viaje, ejercicios de la pantorrilla o elegir un asiento del pasillo si es posible<sup>64</sup> (IIa C).

En los individuos que presentan factores de riesgo (Tabla 1) y que realizarán viajes prolongados sugerimos, además de las medidas mencionadas anteriormente, indicar el uso de MCG con una presión entre 15 y 30 mm de Hg a nivel del tobillo<sup>64</sup> (IIb C).

En casos individualizados de elevado riesgo (neoplasia activa, ETV previa o trombofilia o la suma de múltiples factores de riesgo) y bajo riesgo de sangrado sugerimos indicar profilaxis farmacológica (IIC).

## Tromboprofilaxis en pacientes críticos

La incidencia de TVP en pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) varía entre el 25 y el 32 %, la mayoría de ellos tienen múltiples factores de riesgo para ETV y hasta el 5% ya presenta la TVP en el momento del ingreso a la UCI. No existe un modelo validado para predecir el riesgo de ETV en este grupo de pacientes<sup>64</sup>. Además, si bien el riesgo de padecer una ETV está aumentado, también son frecuentes las complicaciones hemorrágicas. Se estima que más del 80 % de los pacientes en estado crítico tienen uno o más episodios de sangrado durante su estadía en la UCI, aunque la mayoría de las veces el mismo es menor<sup>104</sup>. Con frecuencia estos

pacientes son sometidos a procedimientos invasivos (cáteteres centrales, vías arteriales, asistencia respiratoria mecánica, etc.) y suelen presentar alteraciones clínicas que predisponen aún más al sangrado (insuficiencia renal, trombocitopenia, coagulopatías, fiebre, etc.). Todos estos factores pueden hacer difícil el cumplimiento de la tromboprofilaxis farmacológica. Además, en ocasiones existen situaciones clínicas (amputaciones, isquemia arterial periférica, politraumatismo) que impiden el uso de dispositivos mecánicos.

En los pacientes críticos internados en la UCI, independientemente del motivo de su internación sugerimos el uso de tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o HNF<sup>64</sup> (IIa C).

En caso de sangrado activo o riesgo incrementado de sangrar, sugerimos profilaxis mecánica con CNI (IC) o MCG (IIaC), hasta que se reduzca el riesgo de sangrado<sup>64</sup>.

## Profilaxis antitrombótica y embarazo

La ETV durante el embarazo es una complicación potencialmente grave y constituye la primera causa de muerte materna prevenible en países desarrollados<sup>105</sup>.

Las mujeres embarazadas tienen 2 a 5 veces mayor frecuencia de TVP y TEP que las mujeres no embarazadas en edad fértil<sup>106</sup>. El incremento del riesgo trombotico está relacionado a alteraciones fisiológicas de la coagulación, disminución del retorno venoso desde los miembros inferiores y daño vascular. El riesgo se inicia temprano en el embarazo, aumenta las semanas previas al parto y se mantiene elevado hasta la sexta semana del puerperio<sup>107</sup>.

La incidencia notificada de ETV oscila entre 0.5 y 1.7 episodios cada 1000 partos<sup>108-109</sup>.

Si bien la calidad de la evidencia actual para la tromboprofilaxis es baja, el desafío es definir una estrategia de prevención en la subpoblación de alto riesgo trombotico que habitualmente no es detectada.

La identificación de la población que debe recibir profilaxis se basa en detectar los factores de alto riesgo trombotico. Éstos pueden ser preexistentes o desarrollarse durante la gestación. Los estudios observacionales brindan información acerca del riesgo asociado a ciertos factores<sup>111-114</sup> (Tabla 10).

La indicación de profilaxis está basada en el tipo de parto y en la presencia de los factores de riesgo anteriormente descriptos.

En las pacientes que tienen parto normal o cesárea sin factores de riesgo agregados, sugerimos la deambulación precoz<sup>115</sup> (IIa C).

Sugerimos indicar profilaxis farmacológica solo en el postoperatorio de la cesárea en mujeres con un riesgo incrementado (3% o más) de ETV<sup>115</sup> (IIa C) (Tabla 10).

En las pacientes con cesárea y múltiples factores de riesgo se sugiere asociar profilaxis mecánica a la farmacológica<sup>115</sup> (IIa C) (Tabla 11).

TABLA 6.– Modelo predictivo de ETV asociada a la quimioterapia

Características del paciente	Score de riesgo	
Ubicación de tumor		
Muy alto riesgo: (páncreas , estómago)	2	
Alto riesgo (pulmón, linfomas, mieloma, ginecológicos, vejiga, testículo, síndromes mieloproliferativos)	1	
Plaquetas prequimioterapia $\geq$ 350 000/mm <sup>3</sup>	1	
Hemoglobina < 10 g/dl y/o uso de eritropoyetina	1	
Leucocitosis prequimioterapia $\geq$ 11 000 /mm <sup>3</sup>	1	
Índice de masa corporal $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup>	1	
<i>ETV: enfermedad tromboembólica venosa</i>		
Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
0 puntos	1 a 2 puntos	> 3 puntos

TABLA 7.– Prevalencia de ETV según el score de riesgo

Score de riesgo*	Riesgo de ETV esperado (%)	Riesgo de ETV observado (%)
0 ( bajo)	0.8	0.3
1-2 (intermedio)	1.8	2.0
3 o más ( Alto)	7.1	6.7

TABLA 8.– Factores de riesgo en la cirugía oncológica para determinar la indicación de profilaxis extendida

Edad > 65 años	Enfermedad metastásica
Insuficiencia cardíaca	Localización tumoral (esófago-gástrico, hepato-pancreático-biliar, pulmonar, útero-ovárico, colorrectal y prostático).
Obesidad	Duración de la cirugía > a 2 horas
Ascitis carcinomatosa	Duración de la internación > a 7 días
Infección postoperatoria	Tratamiento con corticoides
ETV previa	

*La presencia de dos o más de estos criterios justificaría la profilaxis extendida (opinión de expertos, Ic)*

TABLA 9.– Biomarcadores de riesgo de ETV en los pacientes con cáncer

Disponibilidad amplia	Disponibilidad reducida (utilidad en estudio)
Recuento plaquetario > 350 000/mm <sup>3</sup>	Factor tisular (niveles de antígeno o actividad)
Leucocitos > 11 000/mm <sup>3</sup>	P-selectina soluble > 53 ng/dl
Hemoglobina < 10g/dl	Factor VIII (> de percentilo 95)
D-dímero elevado	Protrombina F 1 + 2 > 358 pmol/l

**Situaciones especiales**

**Mujeres con trombofilia hereditaria sin historia personal de ETV.** En este grupo es relevante identificar el antecedente familiar de ETV. En las pacientes que presentan factor V de Leiden homocigota o mutación del gen de protrombina 20210A homocigota con antecedente familiar de ETV, sugerimos indicar profilaxis farmacológica en el pre y post parto con HBPM. Si no tiene antecedente familiar de ETV sugerimos vigilancia estricta pre parto e indicar profilaxis farmacológica con HBPM en el post parto<sup>115</sup>.

En el resto de las trombofilias sugerimos la vigilancia estricta en el pre y post parto a excepción de las que tienen antecedente familiar de ETV, en las cuales se sugiere indicar profilaxis farmacológica con HBPM en el post parto con vigilancia estricta en el pre parto<sup>115</sup> (Tabla 12).

**Mujeres con antecedente de ETV.** En las embarazadas con antecedente de ETV no relacionado al uso de estrógenos o embarazo o que tuvieron un factor desencadenante evidente, sugerimos la vigilancia estrecha pre parto e indicar profilaxis farmacológica con HBPM en el post parto. Las pacientes con antecedente de ETV asociada a embarazo o sin factor desencadenante evidente tienen alto riesgo de recurrencia por lo que se sugiere indicar profilaxis con HBPM pre y post parto. En el caso de ETV asociado a estrógenos y sin trombofilia deberá individualizarse, dependiendo de la severidad del evento<sup>115</sup> (Ic C) (Tabla 12).

**Déficit de anti trombina III documentada sin ETV durante el embarazo:** es una situación compleja y de alto riesgo que debe ser evaluada por un especialista en hematología.

**Fertilización asistida.** Si bien se postulaba que las técnicas de fertilización asistida *in vitro* se asociaban con mayor riesgo de ETV, estos datos provenían de series de casos o estudios retrospectivos, por lo que la incidencia real no se conoce<sup>111</sup>. No recomendamos el uso rutinario de profilaxis para ETV en este grupo de pacientes<sup>115</sup> (III C), excepto en pacientes con antecedente de ETV.

El grupo de pacientes que desarrolla síndrome de hiperestimulación ovárica grave presenta alta incidencia de ETV<sup>116</sup>, por lo que sugerimos indicar HBPM hasta 3 meses después de la solución clínica de este síndrome<sup>115</sup> (IIa C).

**Selección de la droga**

Las HBPM son las drogas de elección para profilaxis durante el embarazo. La dosis, el tipo de heparina y los regímenes recomendados provienen de estudios piloto, observacionales y de la opinión de expertos<sup>115</sup>.

Se sugieren dosis profilácticas de HBPM aunque podrían ser indicadas dosis intermedias, después de valorar el riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente<sup>115</sup>.

En el caso de no disponer de HBPM puede ser utilizada la HNF tanto a dosis profilácticas como intermedias<sup>115</sup>.

**Duración de la profilaxis**

Considerando que el riesgo de ETV comienza precozmente en el embarazo, cuando la dosis de profilaxis es

TABLA 10.– Factores de riesgo durante el embarazo

Factores de riesgo mayores (con 1 el riesgo de ETV es > 3%)	Factores de riesgo menores (con 2 o 1 asociado a cesárea de urgencia el de ETV es > 3%)
Reposo estricto (más de 1 semana antes del parto)	Índice de masa corporal > 30 kg/m2
Hemorragia post parto > 1000 ml con requerimiento de cirugía	Embarazo múltiple
Preeclampsia con retraso del crecimiento intrauterino	Hemorragia post parto > 1 000 ml
Trombofilia (Factor V Leiden, o mutación protrombina 20210)	Tabaquismo > 10 cigarrillos por día
Lupus eritematoso sistémico, enfermedad cardíaca o drepanocitosis	Retraso del crecimiento intrauterino
Requerimiento de transfusión de glóbulos rojos	Trombofilia (déficit de proteína S y C)
Infección postparto	Preeclampsia

TABLA 11.– Profilaxis según tipo de parto y factores de riesgo

Embarazo / riesgo	Tipo de profilaxis
Parto normal o cesárea sin factores de riesgo	Deambulación precoz
Cesárea asociada a 1 factor de riesgo mayor o 2 menores	HBPM o profilaxis mecánica si existe una contraindicación
Cesárea de muy alto riesgo	HBPM asociada a profilaxis mecánica

TABLA 12.– Trombofilia y embarazo: grupos de riesgo y conducta terapéutica

Trombofilia	Antecedente familiar de ETV	Pre parto	Post parto
FV Leiden o	Sí	HBPM	HBPM
Mutación del gen de la P 20210	No	Vigilancia	HBPM
Presencia de otras trombofilias	Sí	Vigilancia	HBPM
	No	Vigilancia	Vigilancia

TABLA 13.– Riesgo de recurrencia de ETV

TVP previa: riesgo de recurrencia	Profilaxis pre parto	Profilaxis post parto
Bajo*	Vigilancia	HBPM
Alto	HBPM	HBPM

\* Riesgo bajo: TVP previa no relacionada a tratamiento con estrógenos, embarazo o con factor un factor de riesgo predisponente evidente.

TABLA 14.– Dosificación para la profilaxis de los pacientes sometidos a cirugías no ortopédicas

FÁRMACOS	Dosis diaria estándar	Dosis diaria según peso		Dosis diaria para falla renal (< 30 ml/min)
		< 40 kg	> 100 kg	
Enoxaparina	40 mg	20 mg	60 mg	20 mg (40 mg si el paciente pesa más de 100 kg)
Fondaparinux	2.5 mg	Contra-indicada	2.5 mg	Contraindicado (usar HNF)
Heparina no fraccionada	10 000 UI a 15 000 UI (5 000 UI cada 8 o 12 horas según riesgo moderado o alto)			

utilizada en el preparto debe ser indicada tan temprano como sea posible, en el primer trimestre<sup>117</sup>.

Sugerimos extender la profilaxis en el post parto hasta seis semanas, excepto en las pacientes con cesárea y factores de riesgo transitorios, en las que la duración en el post parto podría extenderse hasta el alta hospitalaria<sup>115</sup>.

### Profilaxis de la ETV en pacientes quirúrgicos no ortopédicos

**Alternativas de profilaxis.** Las intervenciones para la profilaxis de la trombosis que han sido evaluadas en estudios de cirugía no ortopédica incluyen las MCG, dispositivos de CNI, HNF, HBPM, fondaparinux, aspirina y FVCI. Las opciones de profilaxis farmacológicas recomendadas se pueden ver en la Tabla 14.

Evidencia de la utilidad de las diferentes medidas de profilaxis en cirugía

La utilidad de las MCG para la profilaxis de la ETV en cirugía general es aún controvertida. Una revisión sistemática de Cochrane de profilaxis con MCG para pacientes sin diagnóstico de accidente cerebro vascular (que incluyó 17 ensayos aleatorizados, controlados, y un estudio de pacientes quirúrgicos), concluyó que existe beneficio en la reducción de la TVP pero no del TEP y que es más efectiva combinada con métodos farmacológicos<sup>118</sup>. Sin embargo, la calidad metodológica de la evidencia es baja.

La evidencia sobre la utilidad de la CNI presenta limitaciones metodológicas, derivadas de la combinación de pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos, escaso número de pacientes, diferentes métodos de diagnóstico de la TVP, etc.<sup>119-121</sup>. Dos estudios concluyen que el riesgo de TVP distal y proximal se reduce un 60% y TVP proximal un 50%, pero sin efecto sobre el TEP<sup>120, 121</sup>. Una limitación que debe tenerse en cuenta es la baja adherencia de los pacientes a la CNI, inferior al 78.6%<sup>121, 122</sup>.

Existe escasa evidencia de la utilidad de los FVCI en la prevención primaria de ETV perioperatoria. Los estudios evaluaron la prevención de TEP en pacientes que ya habían desarrollado TVP, en cirugía bariátrica y pacientes traumatizados<sup>123-127</sup>. A pesar de mostrar reducción del TEP a corto plazo, el beneficio a largo plazo es desconocido.

La utilidad de la HNF en bajas dosis (10 000 a 15 000 UI por día) por vía SC ha sido analizada por un ensayo aleatorizado controlado<sup>128</sup>, por un meta-análisis que incluyó cirugías ortopédicas y no ortopédicas<sup>129</sup> y reanalizados por Gould et al.<sup>2</sup>. En todos los estudios demostró beneficios en comparación con el placebo. El análisis más reciente de Gould et al., en el año 2012, demostró una reducción del 18% en la mortalidad por todas las causas, 47% de reducción en el TEP fatal y 41% en el TEP no fatal<sup>2</sup>.

El efecto protector de las HBPM en el perioperatorio de cirugía general fue evaluado por un meta-análisis<sup>130</sup> y demostró una reducción en el riesgo de TVP y TEP del orden del 70%; mientras que el riesgo de sangrados total (la mayoría menores) se duplica. El beneficio comparativo entre HBPM y HNF requiere aún evaluarse en ensayos clínicos ciegos y aleatorizados.

La aspirina en dosis bajas (160 mg) no ha sido adecuadamente evaluada en cirugía general, por lo tanto no debería ser tomada en cuenta como una alternativa de profilaxis.

### **Recomendaciones generales para los siguientes procedimientos quirúrgicos: cirugía abdominal y pelviana incluyendo gastrointestinal, urológica, ginecológica, bariátrica, vascular, reconstructiva, cardíaca, torácica, craneotomía y del trauma.**

#### **Inicio de profilaxis**

El riesgo de ETV en pacientes sometidos a cirugías sin profilaxis, según la estratificación de riesgo, se encuentra entre el 15% y el 40%<sup>2, 131</sup>. Dicho riesgo se encuentra determinado por una combinación de los factores de riesgo propios del paciente (Tabla 1) y el tipo de cirugía a la cual será sometido<sup>132</sup>.

Con referencia al procedimiento quirúrgico, se consideran factores de riesgo las cirugías mayores, el tiempo quirúrgico y el tiempo de hospitalización prolongados<sup>10, 133</sup>.

En todos los casos se debe estratificar el riesgo de ETV para definir la conducta a seguir según el tipo de cirugía. Si bien existen diversos *scores* para la estratificación del mismo, el más utilizado es la escala de Caprini<sup>131</sup>.

La escala de Caprini clasifica el riesgo de ETV de los pacientes de la siguiente forma:

- **Muy bajo** (Caprini 0 puntos): Riesgo de ETV de 0.5 %.
- **Bajo** (Caprini 1-2 puntos): Riesgo de ETV de 1.5 %.

- **Moderado** (Caprini 3-4 puntos): Riesgo de ETV de 3%.
- **Alto** (Caprini de 5 puntos o más): Riesgo de ETV superior al 6 %.

En los grupos quirúrgicos de muy bajo riesgo recomendamos indicar deambulación precoz, en los de bajo riesgo optar entre la deambulación precoz o medidas mecánicas, y en los de alto riesgo sugerimos combinar profilaxis farmacológica y mecánica<sup>1</sup> (IaC).

### **Profilaxis recomendada de acuerdo al procedimiento quirúrgico**

#### **Cirugía abdominal y pelviana incluyendo cirugía gastrointestinal**

De acuerdo al *score* de riesgo de ETV y al riesgo de sangrado, las recomendaciones son las siguientes<sup>2, 134</sup>:

En pacientes con riesgo de ETV muy bajo (Caprini de 0 puntos) sugerimos la deambulación precoz<sup>2, 131</sup> (IIa C).

En los pacientes con bajo riesgo de ETV (Caprini de 1 o 2 puntos) sugerimos indicar deambulación precoz o profilaxis mecánica<sup>2, 131</sup> (IIa C).

En los pacientes con riesgo moderado de ETV (Caprini de 3 o 4 puntos) y sin riesgo incrementado de sangrado sugerimos indicar profilaxis farmacológica con HBPM o HNF<sup>1, 2, 131</sup> (IIa B).

En los pacientes con riesgo moderado de ETV (Caprini de 3 o 4 puntos) y con riesgo incrementado de sangrado asociado, sugerimos indicar profilaxis mecánica preferentemente con CNI<sup>2, 131</sup> (IIa C).

En los pacientes con riesgo alto de ETV (Caprini de 5 puntos o más) sin riesgo incrementado de sangrado, recomendamos indicar profilaxis farmacológica con HBPM o HNF (IB) asociada a profilaxis mecánica, preferentemente CNI<sup>2, 131</sup> (IIa C).

En los pacientes con riesgo alto de ETV (Caprini de 5 puntos o más) y con riesgo incrementado de sangrado asociado sugerimos indicar profilaxis mecánica con CNI hasta que el riesgo de sangrado se reduzca y en ese momento indicar profilaxis farmacológica<sup>2</sup> (IIa C).

En los pacientes con riesgo moderado o alto de ETV y con una contraindicación de recibir heparina sugerimos indicar profilaxis mecánica con CNI<sup>2</sup> (IIa C). Recomendamos extender la profilaxis entre 5 a 7 días<sup>2</sup> (IB).

#### **Cirugía urológica**

En los procedimientos de bajo riesgo, que incluyen los procedimientos transuretrales, recomendamos la deambulación precoz<sup>2</sup> (IC).

En los pacientes sometidos a intervenciones abiertas no oncológicas recomendamos indicar profilaxis farmacológica con HBPM o HNF<sup>2</sup> (IC).

En los pacientes intervenidos con cirugía abierta por patología tumoral recomendamos indicar profilaxis far-

macológica con HBPM o HNF combinada con medidas mecánicas<sup>2, 131</sup> (IC).

### **Cirugía ginecológica**

Para las cirugías laparoscópicas de corta duración (menos de 45 minutos) recomendamos la deambulación precoz y para las de más de 45 minutos asociar profilaxis mecánica<sup>2</sup> (IC).

En las cirugías abiertas y/o por enfermedad oncológica recomendamos indicar profilaxis farmacológica con HBPM o HNF combinada con medidas mecánicas<sup>2</sup> (IB).

### **Cirugía bariátrica**

La obesidad eleva el riesgo de ETV en la mayoría de las cirugías bariátricas. La incidencia de ETV oscila entre 0.36 y 3% y causa el 30% de todas las muertes postoperatorias<sup>126</sup>.

En la mayoría de las cirugías bariátricas los pacientes presentan un riesgo de ETV moderado o alto (Caprini de 4 puntos o más) por lo cual recomendamos las mismas indicaciones que para la cirugía gastrointestinal<sup>2, 135</sup> (IIa C).

En los pacientes con obesidad moderada o grave sugerimos utilizar dosis mayores de enoxaparina (60 mg) y de HNF (5000 UI cada 8 horas) y extender la profilaxis por 10 días (IIa C).

La excepción podrá ser el *bypass* gástrico realizado en forma laparoscópica pues presenta menor incidencia de ETV, por lo que en el caso de cumplir con 3 condiciones (tiempo quirúrgico corto, utilización de CNI y movilización temprana) la profilaxis farmacológica no es una recomendación absoluta<sup>136</sup>.

### **Cirugía reconstructiva**

No hay estudios aleatorizados y controlados referidos a las indicaciones de profilaxis antitrombótica, por lo que tomamos la evidencia indirecta de otros procedimientos y sugerimos las mismas indicaciones que en la cirugía general.

### **Cirugía vascular**

La evidencia proveniente de estudios aleatorizados es limitada en este campo, por lo que se adoptan como recomendaciones las aplicadas para las cirugías abdominopelvianas.

Sugerimos evaluar la presencia de enfermedad vascular arterial periférica por su alta prevalencia en este grupo de pacientes antes de indicar MCE.

En el caso de las cirugías endovasculares (con elevado riesgo de trombosis arterial) sugerimos indicar deambulación precoz y profilaxis farmacológica con HBPM o HNF (IIa C) y extenderla durante 5 a días<sup>2</sup>.

### **Cirugía cardíaca**

Toda cirugía cardíaca es considerada de moderado o alto riesgo para ETV.

En los pacientes con bajo riesgo de sangrado y sin complicaciones quirúrgicas sugerimos indicar profilaxis farmacológica o mecánica<sup>2</sup> (IIa C).

En los pacientes con postoperatorios prolongados pero sin complicaciones hemorrágicas sugerimos indicar profilaxis farmacológica (IIa C) a partir de las 24 horas del postoperatorio<sup>2</sup>.

En los pacientes con antecedentes de hipercoagulabilidad, baja fracción de eyección o enfermedad aterotrombótica sugerimos indicar aspirina, entre 50 y 100 mg por día, desde las primeras 24 horas y extender la profilaxis por 5 a 7 días (IIa C).

### **Cirugía de tórax**

En los pacientes con bajo riesgo de sangrado y sin complicaciones quirúrgicas sugerimos indicar profilaxis farmacológica o mecánica<sup>1, 2</sup> (IIa C).

En los pacientes con riesgo moderado de ETV y sin riesgo incrementado de sangrado perioperatorio sugerimos indicar profilaxis farmacológica y evaluar la indicación adicional de profilaxis mecánica<sup>1, 2</sup> (CNI).

En los pacientes con riesgo alto de ETV y sin riesgo incrementado de sangrado perioperatorio recomendamos indicar profilaxis farmacológica (IB) asociada a profilaxis mecánica (CNI)<sup>1, 2</sup> (IIa C).

En los pacientes con riesgo alto de ETV y con riesgo incrementado de sangrado perioperatorio sugerimos indicar profilaxis mecánica con CNI<sup>1, 2</sup> (IIa C).

### **Cirugía del trauma**

Sin profilaxis, el riesgo de ETV en pacientes politraumatizados graves es superior al 50 % y el TEP es la tercera causa de mortalidad en esta patología, de modo que si no existen contraindicaciones por elevado riesgo de sangrado recomendamos indicar profilaxis farmacológica<sup>128</sup>.

En los pacientes con trauma mayor sugerimos indicar profilaxis farmacológica (IIaC); en aquellos con muy alto riesgo de ETV (trauma espinal, injuria cerebral y cirugía espinal por trauma) sugerimos combinar profilaxis mecánica y farmacológica<sup>2, 137</sup> (IIa C).

En los pacientes con trauma mayor y que presentan una contraindicación para la profilaxis farmacológica sugerimos indicar profilaxis mecánica, preferentemente con CNI<sup>1, 2</sup> (IIa C).

No recomendamos la indicación de FVCI para prevención primaria de ETV en ninguno de los grupos quirúrgicos anteriormente descriptos<sup>1, 2</sup>.

### **Craneotomía por lesión en el sistema nervioso central**

Los pacientes sometidos a una craneotomía tienen un elevado riesgo de ETV. Los factores de mayor riesgo de ETV son la presencia de malignidad, edad avanzada, déficit motor del miembro inferior y cirugía prolongada<sup>2</sup>. Los pacientes con metástasis cerebrales y gliomas de alto grado son un grupo de particular riesgo elevado de ETV, con

tasas reportadas de hasta el 31% de TVP sintomática<sup>2, 138-140</sup>. El riesgo basal de hemorragia intracraneana (HIC) en el postoperatorio es cercano al 1% y la mayoría de los eventos se producen dentro de las primeras 24 horas<sup>141-142</sup>.

Debido a que el impacto en la morbimortalidad es alto, la decisión y el momento adecuado de indicar profilaxis farmacológica dependerán del riesgo basal de ETV y del riesgo de sangrado por la técnica quirúrgica. La profilaxis mecánica es beneficiosa para prevenir ETV en pacientes sometidos a craneotomía sin otros factores de riesgo para ETV (alto riesgo). Hay evidencia en los pacientes con patología maligna (muy alto riesgo) sobre el beneficio de la combinación de la profilaxis farmacológica con la mecánica, una vez que esté asegurada la hemostasia<sup>2, 143, 144</sup>.

En la craneotomía por enfermedad vascular o patología no neoplásica sin otros factores de riesgo agregados (alto riesgo de ETV) sugerimos indicar profilaxis mecánica con CNI o de no ser posible con MCG. Luego de las 48 horas y si no presenta factores de riesgo adicional de sangrado, sugerimos agregar profilaxis farmacológica con HBPM (o de no ser posible HNF)<sup>2, 141-144</sup> (IIa C).

En la craneotomía por enfermedad vascular o patología no neoplásica con otros factores de riesgo agregados como parálisis de los miembros inferiores, asistencia mecánica respiratoria, sepsis, ETV previa o patología neoplásica no cerebral (muy alto riesgo de ETV) sugerimos indicar profilaxis mecánica con CNI o de no ser posible con MCG. Luego de las primeras 24 horas y si no presenta factores de riesgo adicional de sangrado sugerimos agregar profilaxis farmacológica con HBPM (en caso de no ser posible HNF)<sup>2, 141-144</sup> (IIa C).

### **Cirugía espinal**

En la cirugía espinal de bajo riesgo de ETV sugerimos indicar profilaxis mecánica con CNI o de no ser posible con MCG<sup>2, 145</sup> (IIa C).

En la cirugía espinal con alto riesgo de ETV (presencia de neoplasia, ETV previa, abordaje anterior y posterior conjuntos, obesidad, parálisis de los miembros inferiores, sepsis o requerimiento de asistencia respiratoria mecánica) sugerimos indicar inicialmente profilaxis mecánica con CNI (o de no ser posible con MCG) y luego de las 48 horas, asegurando el adecuado control de hemostasia y sin riesgo adicional de sangrado, indicar profilaxis farmacológica (en combinación con la mecánica) con HBPM o de no ser posible con HNF<sup>2, 145</sup> (IIa C).

En los casos de lesión medular no quirúrgica sugerimos indicar inicialmente profilaxis mecánica con CNI o de no ser posible con MCG, y dentro de las 72 horas, con control de la hemostasia y sin riesgo adicional de sangrado, indicar el agregado de profilaxis farmacológica con HBPM o de no ser posible con HNF. Evaluar la relación de riesgo y beneficio con otros factores de riesgo para ETV en pacientes con lesiones medulares incompletas con riesgo adicional de sangrado medular (IIa C)<sup>2</sup>.

### **Cirugía en el paciente con neoplasia activa**

En la cirugía abdominal de pacientes con cáncer conocido, el riesgo para desarrollar ETV es el doble que en los pacientes sin neoplasia (40 % *versus* 20%)<sup>146</sup>.

La presencia de cáncer activo triplica el riesgo de ETV frente a cualquier tipo de cirugía<sup>89</sup>.

### **Recomendaciones en pacientes con cáncer sometidos a cirugía**

Se recomienda HBPM, fondaparinux o HNF 5000 UI cada 8 horas, para la prevención de ETV postoperatoria. Los estudios hallados hasta el momento, no permiten concluir la superioridad de una HBPM sobre otra<sup>2</sup> (IA).

Sugerimos elegir HBPM como alternativa de primera elección sobre HNF<sup>147, 148</sup> (IB).

Dentro de las dosis habituales de profilaxis recomendamos indicar las dosis más altas de HBPM<sup>147</sup> (IA). En los pacientes sometidos a cirugía abdomino-pelviana con bajo riesgo hemorrágico y alto riesgo de ETV recomendamos extender la duración de la profilaxis hasta 4 semanas con HBPM<sup>147, 150-155</sup> (IB).

**Inicio de la profilaxis en cirugía:** En el caso de iniciar la profilaxis en el prequirúrgico, tanto la enoxaparina como la nadroparina deben aplicarse hasta 12 horas antes de la cirugía<sup>2, 149</sup>. La HNF puede aplicarse hasta 2 horas antes de la cirugía<sup>2</sup>.

En el caso de iniciar la profilaxis en el postoperatorio, recomendamos indicar tanto la enoxaparina como nadroparina 12 horas después de terminada la cirugía<sup>2, 147</sup>. En el caso de utilizar la bemiparina o fondaparinux deberán aplicarse a las 6 a 8 horas del postoperatorio.

Los nuevos anticoagulantes orales (NOA) no han sido evaluados para la profilaxis perioperatoria en este grupo de pacientes y por lo tanto recomendamos en contra de su utilización (IIIc).

**Finalización de la profilaxis:** Recomendamos mantener el tratamiento preventivo como mínimo durante una semana luego de la cirugía (IA). En los pacientes con bajo riesgo hemorrágico y alto riesgo de ETV por cirugía abdominal o pelviana por cáncer recomendamos indicar HBPM en profilaxis extendida (Tabla 2) postoperatoria durante 4 semanas<sup>147, 150-156</sup> (IB). En este último caso se deberá tener en cuenta los costos y la preferencia del paciente<sup>2</sup>.

### **Situaciones especiales en cirugía**

En la cirugía laparoscópica recomendamos el mismo régimen de profilaxis que en la cirugía convencional<sup>157</sup>.

Los métodos mecánicos de profilaxis solo deben indicarse cuando esté contraindicada la profilaxis farmacológica, o en combinación con ella.

En la craneotomía por un tumor maligno de sistema nervioso central (muy alto riesgo) sugerimos indicar profilaxis mecánica con CNI o de no ser posible con MCG y luego de las 24 horas, con control de hemostasia y sin riesgo adicional de sangrado, indicar el agregado de

profilaxis farmacológica con HBPM (o de no ser posible con HNF)<sup>2, 145</sup> (Ila C).

### **Anestesia epidural o raquídea y analgesia epidural**

El riesgo de hematoma espinal o epidural, es una complicación infrecuente pero de consecuencias devastadoras (isquemia de la médula espinal y paraplejía), y su riesgo puede incrementarse por el uso de drogas antitrombóticas, en pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal y analgesia epidural continua<sup>158-161</sup>. La presencia de un catéter epidural para administración de analgesia no es una contraindicación para la utilización de HBPM, pero se recomienda extremar las medidas de seguridad al movilizar al paciente para evitar hematomas<sup>158, 159</sup>. El manejo de esta situación, dependiendo del anticoagulante utilizado, se detalla a continuación.

Si el paciente se encuentra recibiendo tratamiento con dicumarínicos, recomendamos suspenderlos y verificar la normalización del tiempo de protrombina (TP) y RIN antes de realizar el procedimiento. Para remover el catéter debe constatar que el valor de RIN sea igual o inferior a 1.5<sup>158, 159</sup>.

Si el paciente se encuentra en tratamiento con HNF por vía endovenosa, recomendamos esperar entre 2 y 4 horas desde la suspensión de la misma para efectuar el procedimiento, con un control previo de KPTT y reiniciar la infusión sin bolo una hora después de la colocación de la aguja o catéter. El catéter se puede remover entre 2 y 4 horas después de la suspensión de la HNF y con control previo del valor de KPTT<sup>158, 159</sup>.

Si el paciente se encuentra en tratamiento con HNF por vía subcutánea, recomendamos esperar 12 horas después de la última dosis para realizar el procedimiento de colocación del catéter. También se puede remover el catéter una hora antes de la próxima dosis<sup>158, 159</sup>.

Si el paciente recibe HBPM en dosis profiláctica, se debe realizar el procedimiento 12 horas después de la última dosis. En el caso de recibir dosis terapéuticas, el procedimiento se debe efectuar a las 24 horas después de la última dosis aplicada<sup>158, 159</sup>.

El retiro del catéter se debe realizar inmediatamente antes de la dosis de HBPM y para reiniciar la profilaxis debe esperarse por lo menos 2 horas. En el caso de utilizar un catéter epidural o raquídeo, se sugiere evitar el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y además emplear esquemas de profilaxis antitrombótica de una dosis diaria. Siempre se aconseja efectuar un recuento plaquetario<sup>158, 159</sup>.

No se recomienda el uso de fondaparinux si se programa utilizar un catéter para el tratamiento con analgesia epidural<sup>158, 159</sup>.

### **Métodos de profilaxis antitrombótica mecánica**

La deambulacion temprana y frecuente de los pacientes internados es una intervencion simple, aunque no hay

evidencia que demuestre su utilidad como método único de prevención de la ETV<sup>64</sup>.

Existen 3 dispositivos disponibles para utilizar en la práctica asistencial: las medias de compresión graduada (MCG), los dispositivos de compresión neumática intermitente (CNI) y los dispositivos de impulso graduado desde la planta del pie (DIG)<sup>162-164</sup>.

**Medias de compresión graduada:** Deben utilizarse MCG que generen una presión de 15 a 20 mm Hg a nivel distal y de 8 mm Hg a nivel proximal. Se recomienda indicar su utilización tanto de día como de noche hasta que el paciente recupere la movilidad de manera significativa<sup>2</sup>.

El paciente que utilizará MCG debe ser cuidadosamente evaluado, se debe medir la longitud y perímetro (distal y proximal) de sus miembros inferiores, para realizar una correcta elección del tamaño de las medias a emplear. Este procedimiento debe repetirse en el paciente que desarrolla edema post operatorio, para efectuar el ajuste de tamaño según corresponda.

Las MCG deben removerse diariamente para higienizar e inspeccionar la condición de la piel. Si el paciente presenta reducción de movilidad significativa, deterioro de la integridad de la barrera cutánea o déficit sensorial, sugerimos inspeccionar la piel 2 o 3 veces por día, particularmente en la región distal a las rodillas y en las prominencias óseas.

Debemos discontinuar su uso si el paciente presenta aumento de la temperatura local, trastornos en la coloración cutánea, dolor o disconfort. Recomendamos educar al paciente y a sus cuidadores sobre la técnica adecuada del uso de las MCG para mejorar su eficacia y evitar complicaciones.

**Compresión neumática intermitente y dispositivos de impulso de pie:** Recomendamos que los pacientes utilicen estos dispositivos la mayor parte del día (idealmente 18 horas diarias)<sup>2</sup>, cuando estén inmovilizados en cama o sentados en una silla. No deben indicarse si existen antecedentes de alergia a los compuestos utilizados en el material<sup>1</sup>.

Antes de indicar cualquier medida de profilaxis mecánica recomendamos descartar condiciones que contraindiquen su utilización, como por ejemplo enfermedad arterial periférica, antecedentes de revascularización con técnica de By-Pass, plaquetopenia menor a 20 000/mm<sup>3</sup>, neuropatía periférica, dolor de los miembros inferiores, alteraciones locales de los miembros inferiores (dermatitis, gangrena, úlceras, heridas abiertas de la piel, TVP injerto de piel reciente, etc.)<sup>64</sup>, alergia conocida al material del dispositivo, edema agudo de pulmón o alteraciones anatómicas de los miembros inferiores.

**CNI combinado con fondaparinux comparado con CNI sola:** un ensayo aleatorizado, ciego contra placebo demostró que en los pacientes sometidos a cirugía abdominal, la combinación de CNI con fondaparinux obtuvo un



69% de reducción en los eventos de ETV, en comparación con aquellos que sólo recibieron CNI y sin diferencia en la incidencia de eventos de sangrado<sup>165</sup>.

**Medidas farmacológicas solas comparadas con farmacológicas combinadas con medidas mecánicas:**

Existen estudios comparativos de la utilización de las MCG asociadas a profilaxis farmacológica contra profilaxis farmacológica sola, en cirugía general, abdominal y ortopédica. Estos estudios analizados en conjunto demostraron una reducción del 60% del riesgo de TVP y del 72% del riesgo de TVP proximal. Sin embargo, no hubo diferencias en el efecto preventivo para el TEP<sup>166-171</sup>.

En conclusión, la ETV es una patología muy frecuente, que afecta principalmente a pacientes portadores de neoplasias, postoperatorios y aquellos internados por patologías clínicas y que se encuentran inmovilizados. Está fuertemente vinculado con el aumento de la edad del paciente. Tiene una elevada morbimortalidad en los pacientes afectados e incrementa los costos de su atención. A pesar de la evidencia disponible sobre el beneficio de la profilaxis antitrombótica, ésta es subutilizada en todo el mundo. Estas recomendaciones intentan sintetizar la información actualizada, organizándola en los diferentes grupos de riesgo de ETV, para facilitar su difusión y la aplicación adecuada de la tromboprofilaxis en el medio local.

**Conflicto de intereses:** Esta publicación recibió un grant irrestricto de Sanofi". Fernando J. Vázquez declara haber recibido becas de Sanofi S.A para asistir a congresos médicos; Esteban Lifschitz y Ricardo Watman reciben honorarios como coordinadores del programa Zona Segura de Trombosis; Natalia Schutz es Biopharm medical advisor de Novonordisk y participa del Advisory Board de Novartis; Marcel María Clavier Lietti y Claudia Eliana Barada Palmero declaran honorarios como oradores de Sanofi S.A; Jorge David Korin es miembro del Advisory Board de Bayer para Rivaroxaban en la Argentina; José M. Ceresetto recibió honorarios por asesoramiento a Sanofi-Aventis, Glaxo Smithkline, Menarini, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS; Javier Saimovici recibió fondos irrestrictos para investigación clínica de Boehringer-Ingelheim y honorarios como consultor de Sanofi-Aventis; el resto de los autores no declaran conflictos de interés.

## Bibliografía

- Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart* 2010; 96: 879-82.
- 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: 227-77.
- 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.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schunemann HJ, Gutterman DD, Zelman Lewis S. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 48-52.
- Guyatt GH, Eikelboom JW, Gould MK, et al. Approach to outcome measurement in the prevention of thrombosis in surgical and medical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 185-94.
- 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.
- Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189-204.
- Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 71-80.
- Korin JD, Sánchez Ávalos JC. Profilaxis del tromboembolismo venoso, sí pero... *Medicina (B Aires)* 1996; 56: 299-307.
- 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.
- Melero MJ, Pagotto VL, Mazzei JA. Tromboprofilaxis en pacientes no quirúrgicos internados en un hospital general. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 361-6.
- Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 2212-45.
- Mordeglia F, Gandulla L, Bertorello M, O'Flaherty E, Gil M. Tromboembolismo pulmonar agudo. Estudio de 140 casos con comprobación necrópsica. *Medicina (B Aires)* 1977; 37: 112-26.
- Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006; 27: 476-81.
- Dahl OE, Caprini JA, Colwell CW Jr, et al. Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery. *Thromb Haemost* 2005; 93: 860-6.
- Seagroatt V, Tan HS, Goldacre M, Bulstrode C, Nugent I, Gill L. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and postoperative mortality. *BMJ* 1991; 303: 1431-5.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
- Mazzei JA, Campos AL, Melero MJ. Frecuencia e incidencia de tromboembolia venosa en un hospital general. *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 289-94.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 4-8.
- Anderson FA, Jr., 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: 933-8.
- Konstantinides SV. Acute pulmonary embolism revisited. *Postgrad Med J* 2008; 84: 651-8.

22. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 359: 2804-13.
23. Konstantinides SV. Acute pulmonary embolism revisited: thromboembolic venous disease. *Heart* 2008; 94: 795-802.
24. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
25. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
26. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 17-26.
27. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-74.
28. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722-7.
29. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-60.
30. 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. *Thromb Journal* 2013; 11:16. En: <http://www.thrombosisjournal.com/content/11/1/16>.
31. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381-453.
32. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132: 936-45.
33. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259-62.
34. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 278-325.
35. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132-75.
36. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery—a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992; 67: 417-23.
37. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986; 315: 925-9.
38. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85.
39. Eriksson BI, Lassen MR, PENTAsaccharide in Hip-FRacture Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery; a multicenter, randomized, placebo-controlled, double blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1337-42.
40. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-75.
41. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56.
42. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-86.
43. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Buller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1451-6.
44. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361: 594-604.
45. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340: 95.
46. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. *Lancet* 2000; 355: 1295-1302.
47. Hull RD, Raskob GE, Gent M, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990; 263: 2313-7.
48. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 1181-5.
49. White RH, Romano PS, Zhou H, Rodrigo J, Bargar W. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1525-31.
50. O'Donnell M, Linkins LA, Kearon C, Julian J, Hirsh J. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1362-6.
51. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 9-15.
52. Bass AR, Mattern CJ, Voos JE, Peterson MG, Trost DW. Inferior vena cava filter placement in orthopedic surgery. *Am J Orthop* 2010; 39: 435-439.
53. Robinson KS, Andersson DR, Gross M, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: The post-arthroplasty screening study. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 127: 439-445.
54. Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L. Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. *Acta Orthop Scand* 2000; 71: 47-50.
55. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, Laroche F, Cloutier R, Poulin J. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 47-50.
56. Michot M, Conen D, Holtz D, Erni D, Zumstein MD, Ruffin GB, 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: 257-63.

57. Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD005259.
58. Nelson LD Jr, Montgomery SP, Dameron TB Jr, Nelson RB. Deep vein thrombosis in lumbar spinal fusion: A prospective study of antiembolic and pneumatic compression stockings. *J South Orthop Assoc* 1996; 5: 181-4.
59. Oda T, Fujii T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N. Deep Venous Thrombosis after posterior spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 2962-7.
60. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
61. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 152-84.
62. Testroote M, Stigter W, de Visser DC, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4):CD006681.
63. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 370-2.
64. 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.
65. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 155: 625-32.
66. 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.
67. Morgenstern LB, Hemphill JC, 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108-29.
68. Goldstein JN, Greenberg SM. Should anticoagulation be resumed after intracerebral hemorrhage? *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 791-9.
69. Lukovits TG, Goddeau RP, Jr. Critical care of patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke: update on recent evidence and international guidelines. *Chest* 2011; 139: 694-700.
70. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 893-8.
71. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, 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.
72. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, 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.
73. Fareed J, Adiguzel C, Thethi I. Differentiation of parenteral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Thromb J* 2011; 9: 5.
74. Stevens SM, Douketis JD. Deep vein thrombosis prophylaxis in hospitalized medical patients: current recommendations, general rates of implementation, and initiatives for improvement. *Clin Chest Med* 2010; 31: 675-89.
75. Trujillo-Santos J, Schellong S, Falga C, et al. Low-molecular-weight or unfractionated heparin in venous thromboembolism: the influence of renal function. *Am J Med* 2013; 126: 425-34.
76. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 793-800.
77. Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol*. 2012; 87: 740-3.
78. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, Draper L, Pendleton RC. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res* 2010; 125: 220-3.
79. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006 ; 332: 325-9.
80. Francis CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007; 356: 1438-44.
81. Luba M, Firek A, Kochanowski Z. Two models of thromboprophylaxis in acutely ill medical inpatients. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 31-7.
82. Cohen AT, Spiro TE, Spyropoulos AC. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 1945-6.
83. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365 (23): 2167-77.
84. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56-70.
85. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-505.
86. Mandala M, Falanga A, Piccioli A, et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 194-204.
87. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006; 243: 89-95.
88. Baykal C, Al A, Demirtas E, Ayhan A. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind clinical study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 127-30.
89. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78: 285-91.
90. Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, Francis CW. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety

- of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. *Cancer* 2007; 110: 1149-61.
91. Saeger W, Genzkow M. Venous thromboses and pulmonary embolisms in post-mortem series: probable causes by correlations of clinical data and basic diseases. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 394-9.
  92. De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, et al. Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1035-40.
  93. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 419-94.
  94. 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.
  95. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis* 1996; 26: 49-56.
  96. Harenberg J, Roebruck P, Heene DL. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group. *Haemostasis* 1996; 26: 127-39.
  97. Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost* 1996; 76: 529-34.
  98. Maraveyas A, Waters J, Roy R, Fyfe D, Propper D, Lofts F, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1283-92.
  99. Haas SK, Freund M, Heigener D, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 159-65.
  100. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7.
  101. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 986-93.
  102. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 126: 448-54.
  103. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg* 2011; 254: 131-7.
  104. Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ, et al. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med* 2007; 30: 93-102.
  105. Greer IA. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Med Res* 2004; 9: 135-45.
  106. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 632-7.
  107. Virkus RA, Lokkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard O. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 304-9.
  108. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1311-5.
  109. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumuni R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 730-4.
  110. Vora S, Ghosh K, Shetty S, Salvi V, Satoskar P. Deep venous thrombosis in the antenatal period in a large cohort of pregnancies from western India. *Thromb J* 2007; 5: 9.
  111. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and post-natal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 905-12.
  112. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001; 108: 56-60.
  113. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595-9.
  114. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008; 115: 453-61.
  115. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 691-736.
  116. Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 207-18.
  117. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013?. *J Thromb Haemost* 2013; 11:180-91.
  118. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):CD001484.
  119. Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64: 1050-8.
  120. Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-78.
  121. Cornwell EE, 3rd, Chang D, Velmahos G, Jindal A, Baker D, Phillips J, et al. Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis. *Am Surg* 2002; 68: 470-3.
  122. Ritsema DF, Watson JM, Stiteler AP, Nguyen MM. Sequential compression devices in postoperative urologic patients: an observational trial and survey study on the influence of patient and hospital factors on compliance. *BMC Urol* 2013; 13: 20.
  123. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
  124. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie

- Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416-22.
125. Birkmeyer NJ, Share D, Baser O, et al. Preoperative placement of inferior vena cava filters and outcomes after gastric bypass surgery. *Ann Surg* 2010; 252: 313-8.
  126. Rajasekhar A, Lottenberg R, Lottenberg L, Liu H, Ang D. Pulmonary embolism prophylaxis with inferior vena cava filters in trauma patients: a systematic review using the meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) guidelines. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32: 40-6.
  127. Girard TD, Philbrick JT, Fritz Angle J, Becker DM. Prophylactic vena cava filters for trauma patients: a systematic review of the literature. *Thromb Res* 2003; 112: 261-7.
  128. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975; 2: 45-51.
  129. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
  130. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-30.
  131. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* 2001; 38: 12-9.
  132. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: I9-16.
  133. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007; 45: 335-41.
  134. Alizadeh K, Hyman N. Venous thromboembolism prophylaxis in colorectal surgery. *Surg Technol Int* 2005; 14: 165-70.
  135. Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP, Sapala MA. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. *Obes Surg* 2003; 13: 819-25.
  136. Sauerland S, Angrisani L, Belachew M, et al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2005; 19: 200-21.
  137. 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: 161-7.
  138. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of venous thromboembolism in brain tumor patients. *J Neurooncol* 1994; 22: 111-26.
  139. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery* 1994; 34: 280-96; discussion 96.
  140. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 2007; 106: 601-8.
  141. Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, Ghali WA. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery* 2011; 68: 571-81.
  142. Niemi T, Armstrong E. Thromboprophylactic management in the neurosurgical patient with high risk for both thrombosis and intracranial bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 558-63.
  143. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2327-32.
  144. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest* 2008; 134: 237-49.
  145. Christie S, Thibault-Halman G, Casha S. Acute pharmacological DVT prophylaxis after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2011; 28: 1509-14.
  146. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212-20.
  147. 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 multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099-103.
  148. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001; 233: 438-44.
  149. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995; 82: 496-501.
  150. Akl EA, Terrenato I, Barba M, Sperati F, Muti P, Schunemann HJ. Extended perioperative thromboprophylaxis in patients with cancer. A systematic review. *Thromb Haemost* 2008; 100: 1176-80.
  151. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1104-11.
  152. 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: 975-80.
  153. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998; 164: 657-63.
  154. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2384-90.
  155. Kakkar VV, Balibrea JL, Martinez-Gonzalez J, Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1223-9.
  156. Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1693-700.
  157. Boncompagni M, Rondelli F, Becattini C, et al. One-week versus four-week heparin prophylaxis after laparoscopic surgery for colorectal cancer. The pro-laps pilot feasibility study. *European Journal of Surgical Oncology* 2012; 38: 977.
  158. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines 3<sup>rd</sup> ed. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 64-101.

159. Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth* 2011; 107: 96-106.
160. Horlocker TT. Complications of regional anesthesia and acute pain management. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 257-78.
161. Horlocker TT, Neal JM, Rathmell JP. Practice advisories by the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine: grading the evidence and making the grade. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 1-3.
162. Ho KM, Tan AJ. Stratified Meta-Analysis of Intermittent Pneumatic Compression to the Lower Limbs to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients. *Circulation* 2013 12. Epub ahead of print.
163. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. The effect of graduated compression stockings on long-term outcomes after stroke: the CLOTS trials 1 and 2. *Stroke* 2013; 44: 1075-9.
164. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of high-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1958-65.
165. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, Comp PC, Gent M, Muntz JE. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1854-61.
166. Smith RC, Elton RA, Orr JD, et al. Dextran and intermittent pneumatic compression in prevention of postoperative deep vein thrombosis: multiunit trial. *Br Med J* 1978; 1: 952-4.
167. Bergqvist D, Lindblad B. The thromboprophylactic effect of graded elastic compression stockings in combination with dextran 70. *Arch Surg* 1984; 119: 1329-31.
168. Wille-Jorgensen P, Hauch O, Dimo B, Christensen SW, Jensen R, Hansen B. Prophylaxis of deep venous thrombosis after acute abdominal operation. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 44-8.
169. Torngren S. Low dose heparin and compression stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1980; 67: 482-4.
170. Wille-Jorgensen P, Thorup J, Fischer A, Holst-Christensen J, Flamsholt R. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. *Br J Surg* 1985; 72: 579-81.
171. Rasmussen A, Hansen PT, Lindholt J, et al. Venous thrombosis after abdominal surgery. A comparison between subcutaneous heparin and antithrombotic stockings, or both. *J Med* 1988; 19: 193-201.

**Glosario**

ATC:	Artroplastia total de cadera
ATR:	Artroplastia total de rodilla
CFC:	Cirugía por fractura de cadera
CNI:	Compresión neumática intermitente
DIG:	Dispositivos de impulso graduado desde la planta del pie
ETV:	Enfermedad tromboembólica venosa
FVCI:	Filtro de vena cava inferior
HBPM:	Heparina de bajo peso molecular
HIC:	Hemorragia intracraneana
HNF:	Heparina no fraccionada
IMC:	Índice de masa corporal
Inmovilidad o movilidad reducida:	pacientes que permanecen todo el día en la cama o solo se levantan para ir al baño, durante 3 días o más.
Kg:	Kilogramos
MCG:	Medias de compresión graduada
ml/min:	Mililitros por minuto
NAO:	Nuevos anticoagulantes orales
RIN:	Razón de índice normalizado
RR:	Riesgo relativo
SC:	Subcutánea
TEP:	Tromboembolismo de pulmón
TP	Tiempo de protrombina
TVP:	Trombosis venosa profunda
UCI:	Unidad de cuidados intensivos
VO:	Vía oral