



III Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica (I)

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 23 de Junio del 2006 a la Revista Vitae Academia Biomédica
Digital.

RESUMEN

Con base en estudios sobre perfiles de disolución, bioequivalencia y equivalencia terapéutica, las presentes recomendaciones están basadas en evidencias obtenidas a partir de estudios realizados con drogas originales.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad tromboembólica, terapia antitrombótica, metodología, ETE

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica es frecuente observar pacientes con Enfermedad Tromboembólica (ETE) tratados en forma no adecuada, tanto durante la fase aguda como en los casos en los que, recibiendo Anticoagulantes Orales (AO), presentan procesos intercurrentes subsidiarios de exploraciones cruentas o intervenciones quirúrgicas que precisan ser tratados con heparinas.

En estos casos pueden presentarse cuadros trombóticos o hemorrágicos importantes, que podrían haberse evitado si se hubieran prescrito las terapias adecuadas, basadas en las pautas terapéuticas para cada circunstancia clínica, las cuales pueden estar relacionadas tanto con los factores de co-morbilidad para sangrar, como con los factores genéticos de riesgo pro-trombótico o marcadores adquiridos de hipercoagulabilidad, que pueden hacer conveniente modificar las dosis de heparina a administrar.

El porcentaje de errores médicos en ETE oscila entre 5 % y 10 % lo cual es muy lamentable, cuando al menos la mitad podría ser evitada. Algunos de estos errores están ligados a una mala

utilización de los fármacos, lo que suele ser debido a un inadecuado conocimiento de las características farmacológicas de los mismos.¹

Por otro lado, en ocasiones, es mucha la presión que los clínicos reciben por parte de las firmas farmacéuticas, lo que indudablemente puede afectar su quehacer médico.²

El tratamiento anticoagulante debe ser utilizado por facultativos adecuadamente preparados para el manejo de los procesos de ETE.

Con base en estudios sobre perfiles de disolución, bioequivalencia y equivalencia terapéutica, las presentes recomendaciones están basadas en evidencias obtenidas a partir de estudios realizados con drogas originales.³⁻⁴⁻⁵

En este trabajo se presentan varios casos de investigación, basadas en evidencias obtenidas a partir de estudios realizados con drogas originales. En cada enlace encontrarán un tema de interés sobre la ETE.

Referencias

1. Alberti KGMM. Medical errors: a common problem. It is time to get serious about them. BMJ. 2001;322:501-502.
2. Florida FCh: Doctors say they are not influenced by drug companies promotion. BMJ. 2001;322:1081.
3. Fareed J, Leong WL, Hoppensteadt DA, Jeske WP, et al. Generis low-molecular-weight Heparins: Some Practical Considerations. Semen Thromb Hemost. 1999; 25(supl 3): 5-16.
4. Gomez Y, Adams E, Hoodgmartens J. Análisis of Purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. J Pharm Biomed Anal. 2002;28:431-438.
5. Hermentin P., Cuesta-Linker T., Weisse J., Schmidt K.H. et al. Comparative analysis of the activity and content of different Streptokinase preparations. Eur Heart J 2005;26:933-940.

PRÓLOGO

Dr. José Luis Pérez Requejo.

*Universidad de Carabobo y Centro Policlínico Valencia.
Valencia.*

El mantenimiento de la vida en los seres humanos depende de un flujo permanente de sangre a través del árbol vascular, que garantice una adecuada oferta de oxígeno a los tejidos. Cualquier interrupción prolongada del flujo de sangre, provoca la hipoxia y muerte por necrosis de las células y tejidos irrigados por el vaso sanguíneo cuyo flujo se interrumpió.

Cuando la interrupción del flujo normal de la sangre, se debe a la formación de un agregado plaquetario o de una malla de fibrina entrelazada en el interior de un vaso sanguíneo o de una cavidad cardíaca, se habla de trombosis. Los trombos plaquetarios (trombos blancos) son más frecuentes en la parte arterial del árbol vascular, mientras que los trombos con predominio de fibrina (trombos rojos), se presentan habitualmente en el territorio venoso o en las cavidades del corazón.

Existe in vivo, un balance muy delicado entre la formación de fibrina y su destrucción por fibrinolisis. La reducción del flujo sanguíneo, los cambios en el funcionamiento o daños a la pared vascular y cambios en la composición de la sangre- hipercoagulabilidad- pueden provocar alteraciones en dicho balance, que favorecerán, en último término, la aparición de un trombo oclusivo. El tromboembolismo venoso ocurre por la formación de un trombo de fibrina en territorios venosos de flujo lento. La trombosis arterial depende de la formación de un agregado de plaquetas en zonas de lesión endotelial y alta velocidad de flujo (high shear rate).

Dimensiones del problema trombótico.

Según las estadísticas sobre causas de muerte en el hemisferio occidental, la mitad de la población, morirá de trombosis, sobre todo arterial, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Datos de 1994 indican que solo en USA, se registraron más de un millón de muertes por trombosis arterial.⁽¹⁾

Se calcula actualmente que cerca de cincuenta y ocho millones de personas están afectadas con problemas de trombosis o vasculopatía arterial, y su costo estimado es enorme. En Europa se producen más de un millón de muertes al año por esta causa, lo que hace que tengamos que pensar muy en serio en su prevención primaria, modificando ciertos hábitos higiénico-dietéticos de la población general, que son, en muchos casos, responsables directos de la aparición, progresión y muerte por enfermedad aterotrombótica (trombosis arterial).

Si hablamos de la enfermedad trombo-embólica venosa (ETV), el cuadro no es tan sombrío, pero casi igual de preocupante. La incidencia anual de trombosis venosa aumenta con la edad: de una frecuencia de 1 por 100.000 en la infancia, pasa a 1 por 100 en las edades avanzadas.

Es decir, que por cada 100.000 habitantes, se presentarán aproximadamente 160 casos de trombosis venosa profunda (TVP) y 50 casos de tromboembolismo pulmonar fatal al año. ⁽²⁾ El embolismo pulmonar, principalmente en el post-operatorio, es responsable de hasta 200.000 muertes al año en USA.⁽³⁾

Además del riesgo del período agudo de la trombosis venosa y del embolismo pulmonar, y de sus costos de hospitalización y control de la terapia anticoagulante posterior, unas consecuencias muy importantes del ETV es el gran número de pacientes que quedan con insuficiencia venosa crónica e incapacidad de grado variable debido al síndrome post-trombótico. Después de un primer episodio de TVP, hasta un 29% de los pacientes presentará el síndrome post-trombótico 8 años después, y casi un 30 % presentará recurrencias trombóticas.⁴

Todos los pacientes con trombosis venosa profunda, tengan o no tengan reconocido un síndrome heredable de trombofilia, tienen una frecuencia muy alta de recurrencia de su trombosis, fatal en casi un 5% de ellos.⁵

Las recurrencias son más frecuentes en el género masculino, en los ancianos, en los inmovilizados, cancerosos, en aquellos cuya trombosis venosa fue idiopática, es decir sin factores de riesgo aparente y, por supuesto, en aquellos que ya hayan tenido recurrencias.

Lo más preocupante de esta situación de la enfermedad tromboembólica venosa, es que una buena parte de su morbi-mortalidad, podría ser potencialmente evitada si se implementaran de

rutina los medios físicos y farmacológicos de los que disponemos actualmente para su prevención, sobre todo si se usara una adecuada profilaxis antitrombótica en el postoperatorio.

Ejemplo de ello es un estudio de Arnold y col., en el que muestran como un 17.4% de todos los casos de ETV hubieran podido ser prevenidos, y eso supone un 66% de todos los casos de ETV en los que la tromboprofilaxis estaba indicada. Las razones del fracaso fueron en un 47.7% la omisión de una correcta profilaxis, en un 22.7% por una insuficiente duración de la profilaxis y en un 20.5%, el uso de una tromboprofilaxis incorrecta. Las patologías más frecuentes en las que no se usó tromboprofilaxis debiéndose haber empleado, fueron la cirugía no-ortopédica, y las hospitalizaciones por neumonía, y episodios isquémicos cerebrovasculares con parálisis de miembros inferiores, y los factores de riesgo más comunes en ellos fueron inmovilidad, cáncer y obesidad.⁶

Es imperativo que las recomendaciones del consenso del Colegio Americano de Médicos del Tórax, sean recogidas y empleadas con mayor difusión.⁷

La realización de consensos clínicos que agrupen las especialidades médicas y quirúrgicas más involucradas con el manejo clínico de la profilaxis y tratamiento agudo y crónico de la trombosis, tanto arterial como venosa, es una práctica saludable, sobre todo cuando como en el presente caso, se logra la difusión de las conclusiones de las discusiones y acuerdos.

Creo que esta iniciativa, promovida por el grupo Sanofi-Aventis, debe ser conservada y actualizada en el futuro.

Referencias

- 1.- Hills WS. The continuing debate: conservative or interventional therapy for unstable artery disease. Am J Cardiol, 1997;80(Suppl) 5a:51E-54E.
- 2.- Cohen AT, Zaw HM, Alikhan R. Benefits of deep-vein thrombosis profilaxis in the nonsurgical patient: the MEDENOX trial. Semin Hematol 2001;38(Suppl 5):31-38.
- 3.- Caprini JA, Arcelus JJ, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. Semin Hematol 2001;38 (Suppl 5):12-19.
- 4.- Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125:1-7.
- 5.- Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thrombo-embolism. JAMA 1998;279: 458-62.
- 6.- Arnold DM, Kahn SR, Shrier I. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism. Chest 2001;120:1964-71.
- 7.- The Seventh Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETE VENOSA

La historia de profilaxis de eventos tromboticos en el paciente con patología médica es reciente.¹ Un estudio retrospectivo, publicado en 2004, en el cual se evaluó la primera década del uso de trombopprofilaxis farmacológica con los 10 años previos, demostró que la mortalidad en pacientes con Embolismo Pulmonar (EP) disminuyó a partir de la trombopprofilaxis.⁽²⁾

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es un problema común a todas las áreas de la medicina. Su trascendencia clínica posee múltiples aristas: la falta de sospecha clínica, la difícil sustentación del diagnóstico aun cuando la sospecha exista, la subestimación de los factores de riesgo y los nuevos hallazgos que cada día retan al conocimiento médico.

En Venezuela no hay estudios que sustenten las cifras reales de esta patología, aunque se cuenta con algunas descripciones importantes:

1.- La revisión casuística realizada en ocasión del 40° aniversario de la Maternidad Concepción Palacios, reportó que en un total de 1328878 pacientes, sólo hubo 975 episodios de tromboflebitis y 116 EP.

2.- Un estudio que evaluó autopsias entre 1974 y 1977, en el Hospital General del Oeste, encontró una frecuencia de 9,7 % de pacientes con EP, con una sospecha de sólo el 22,7 % de los casos con el diagnóstico.

3.- En una evaluación a pacientes chagásicos, tanto ambulatorios como hospitalizados, llevada a cabo en Mérida, se obtuvo una frecuencia de ETV del 30% y 40%, respectivamente.²

4.- Según cálculos de la Sociedad Venezolana de Traumatología y Ortopedia, en Venezuela se realizan cerca de 30000 artroplastias de cadera y de rodilla, lo cual implica una enorme probabilidad de presencia de TVP y/o EP.

En Estados Unidos, se estima que 2 millones de personas desarrollarán esta condición y se calcula una incidencia anual del 0,1%. Las cifras de complicaciones asociadas a ETV constituyen explicación elocuente de su importancia como problema de salud pública: cerca de 2 millones de pacientes sufren TVP sintomática o no, 800.000 padecen síndrome postflebítico, hay 6.000.000 casos de EP, 30.000 de hipertensión pulmonar (síndrome posrombótico) y 60.000 muertes asociadas a la ETV.

Diversos estudios demuestran que la mayoría de los diagnósticos de EP se realizan durante la autopsia. Goldhaber y col., analizaron diferentes servicios de hospitalización y encontraron la siguiente frecuencia de TVP: 44% en servicios médicos, 16% en cirugía general, 10% en oncología médica, 9% en cirugía torácica ortopédica, 8% en cirugía torácica y 14% en el resto de los servicios.

A lo largo de la historia, diferentes acciones terapéuticas han logrado reducir la frecuencia de los eventos trombo-embólicos y sus consecuencias. Recientemente, se ha avanzado en la definición de los factores de riesgo, con lo cual hay mayores probabilidades de disminuir las cifras aún más y mejorar la calidad de vida de los pacientes, gracias a la prevención adecuada y el tratamiento precoz.

Esta reflexión fue demostrada por Stein y col., quienes revisaron los datos disponibles en Estados Unidos entre 1979 y 1998, los cuales reportaron un aumento de fatalidad asociada a EP entre 1979 y 1989 y una disminución de la misma entre 1989 y 1998. La frecuencia se incrementó

exponencialmente en pacientes de edad avanzada y fue mayor en los afro-americanos en comparación con los caucásicos (índice promedio: 1,42 -IC: 95%- y rango entre 1,40 - 1,44), mientras que la disminución de la frecuencia en el último período, parece relacionarse con el inicio del uso sistemático de la tromboprofilaxis, acompañada de un ejercicio clínico más adecuado para la enfermedad.

Clásicamente, los factores predisponentes para esta enfermedad, descritos en la literatura son: edad avanzada, cirugía mayor, gestación y puerperio, cirugía traumatológica mayor, quemaduras y, en la actualidad, está bien establecido que el paciente médico posee una frecuencia tanto o más alta que el resto de los predisponentes, ya porque la mayoría de las muertes por esta causa suceden en estos pacientes.

Así como está clara la alta prevalencia de TVP en los miembros inferiores, debe señalarse que las TVP en sitios diferentes y menos frecuentes siguen siendo subestimadas, tales como la que se presenta en miembros superiores. Esta condición ha sido considerada un suceso espontáneo, pero hoy en día se describen factores de riesgo tales como: la compresión extrínseca por cualquier causa (tumoral, costilla cervical, compresión asociada a hipertrofia de tendones del hombro) o el síndrome de Paget- Schroetter o "síndrome de esfuerzo", clásicamente relacionado con los esguinados. Entre los nuevos factores están: el uso de catéteres venosos, traumatismos, trombofilias hereditarias y síndrome antifosfolopódico. Cabe destacar que esos eventos son menos frecuentes que el EP y el síndrome posflebítico, pero deben ser tratados con abordaje médico (anticoagulación).³

Los datos respecto a este tema provienen de estudios descriptivos y comparativos que limitan las interpretaciones de los mismos y señalan la necesidad de profundizar al respecto.

Otra situación clínica de importancia es el síndrome antifosfolípido primario o secundario, que puede presentarse como fenómenos trombóticos venosos, arteriales o trombofilias, cuya frecuencia oscila entre el 1% y 7% y en pocas ocasiones afectan a los asiáticos o africanos.

Referencias bibliográficas

1. Stein P, Kayali F, Olso R. Estimated cse fatality rate of pulmonary embolism 1979 to1998. Am J Cardiol. 2004; 93:1197-1199.
2. Goldhaber SZ, Venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. Thromb Haemost. 1999; 82:899 - 901.
3. Tapson VF, Hyers TM, Waldo AL, Ballard, DJ, et al. Antithrombotic Therapy Practices in US Hospitals in an Era of Practice Guidelines. Arch Intern Med. 2005;165:1458-1464.

FACTORES DE RIESGO PARA ETE VENOSA Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

El estudio de los factores de riesgo para sufrir una ETE es cada vez más complejo. Diversos estudios han establecido en forma consistente que a mayor edad mayor riesgo.

También se ha demostrado que una enfermedad infecciosa aguda, edad mayor de 75 años, diagnóstico de cáncer e historia previa de ETV, constituyen factores de riesgo independientes

para sufrir una TVP.

Además, se conoce el beneficio de la trombopprofilaxis en pacientes con inmovilización prolongada, con insuficiencia cardíaca o infección pulmonar.

3	Alto			
2	riesgo			
1	Bajo			
0	riesgo			
	0	1	2	3

No obstante, la estratificación de riesgo del paciente médico no es sencilla. Se han propuesto muchas clasificaciones para los factores de riesgo del paciente médico, citaremos algunas importantes:

1) La estratificación de Gensini y col.¹ quienes definen a los pacientes en 3 grupos: alto riesgo: mayor de 60 años, ACV, insuficiencia cardíaca, shock, historia previa de ETV o trombofilia, riesgo moderado: entre 40 - 60 años, cardiopatía isquémica no complicada, inmovilización con enfermedad médica activa, insuficiencia cardíaca, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad oncológica avanzada, desórdenes hematológicos, paciente críticamente enfermo, bajo riesgo: paciente médico no complicado, menor de 40 años.

2) La estratificación de Lutz y col.², la cual define dos categorías: a) Exposición de riesgo según un puntaje: tres puntos: ACV isquémico con parálisis, descompensación aguda de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica con ventilación asistida, dos puntos: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA, descompensación aguda de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin ventilación asistida, sepsis, infección o enfermedad inflamatoria con encamamiento, un punto: infección o enfermedad inflamatoria sin encamamiento, presencia de una línea venosa central, b) Factor de riesgo predisponente: también con una escala de puntaje: sin puntos: sin riesgo, un punto: deshidratación, policitemia, trombocitosis, varices, ETV en la familia, terapia hormonal de reemplazo, obesidad. Dos puntos: edad mayor de 65 años, embarazo, anticoncepción oral, síndrome nefrítico, enfermedad mieloproliferativa, 2 riesgos de la categoría uno. Tres puntos: trombofilia, historia personal de TVP, enfermedad oncológica activa, 3 o más factores de la categoría uno o dos o más factores de la categoría dos.

De esta forma se describe una tabla de interpretación, cuyos los límites entre bajo riesgo y mayor riesgo no están claros, y dejan bien establecidos sólo los extremos de no riesgo y alto riesgo.

En el paciente para cirugía ortopédica o trauma mayor, un ensayo realizado por Hass y col. tuvo mejores frutos. Definieron factores de predisposición de riesgo.

Factor alto o 3 puntos: cirugía electiva de cadera o rodilla, trauma múltiple, cirugía de columna en paciente con enfermedad neurológica. Factor moderado o 2 puntos: artroscopia, inmovilización de miembros inferiores, cirugía de columna en ausencia de alteración

neurológica. Leve o un punto: cirugía menor de 30 minutos, cirugía de miembros superiores, remoción de pin o placa (material de osteosíntesis). El score de riesgo predisponente es: puntaje 1,5: trombofilia, historia de TVP, edad mayor de 70 años, Puntaje 1: enfermedad neoplásica o edad de 60 - 70 años, Puntaje 0,5: obesidad, varices mayores, uso de estrógenos. En este grupo se pudo colocar una línea que define con claridad el riesgo moderado del alto, como lo ilustra la figura.

3			Alto	riesgo
2				
1	Riesgo	moderado		
0				
	0,5	1,5		2,5

A.- FACTORES DE RIESGO PARA ETV 3

- Cirugía
- Trauma
- Inmovilización
- Cáncer activo
- TVP previa
- Edad superior a 40 años
- Sepsis
- Enfermedad respiratoria severa
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Enfermedad neurológica aguda
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad autoinmune activa
- Embarazo y puerperio
- Obesidad
- Deshidratación
- Várices
- Uso de anticonceptivos orales y de terapia hormonal de la menopausia.
- Trombofilia hereditaria o adquirida

Vale la pena mencionar los riesgos específicos que implican ciertas condiciones, entre ellas el embarazo y las enfermedades oncológicas.

B.- GESTACIÓN Y PUERPERIO

El embarazo y el puerperio son considerados como períodos de alto riesgo protrombótico.

El expresión clínica de la ETV durante el embarazo no es fácilmente diferenciable de los síntomas propios de este período. De allí que, en presencia de factores de riesgo, se recomienda tener en cuenta la posibilidad del diagnóstico de ETV, a fin de tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Diferentes estudios reportan entre un 0,5 y 0,7 por mil pacientes embarazadas con TVP4-5, lo cual significa un riesgo aumentado de ETV en comparación con mujeres no embarazadas del mismo grupo etario⁶. Las evidencias reportan que en el puerperio el riesgo de ETV es hasta 20 veces mayor⁵.

La cesárea implica un riesgo de ETV 25 % mayor que el parto vaginal. En la cesárea de emergencia el riesgo de ETV es mayor que en las electivas, cuyo riesgo se equipara al de la cirugía ginecológica.⁵

La ETV puede aparecer en cualquier trimestre del embarazo o en el puerperio. En aproximadamente el 90 % de los casos se observa predisposición a que ocurra en la pierna izquierda.

Existen factores que aumentan el riesgo de ETV en el embarazo⁷:

a.- Factores fisiológicos predisponentes para ETV

- Estasis venosa
- Estados de hipercoagulabilidad
- Hipofibrinólisis

b.- Otros factores que aumentan el riesgo

- Edad materna mayor de 35 años
- Multiparidad (más de 4 gestaciones)
- Obesidad
- Historia personal y familiar de ETV
- Más de una semana en cama
- Trombofilia hereditaria o adquirida (aumenta un 7% las posibilidades de un nuevo episodio)
- Insuficiencia venosa crónica
- Preeclampsia
- Parto prematuro
- Septisemia
- Hemorragia posparto
- Aplicación de fórceps
- Cesárea segmentaria
- Pérdida recurrente de la gestación
- Restricción del crecimiento intrateutero
- Muerte fetal in útero relacionado con el síndrome antifosfolipídico
- Paciente portadora de prótesis valvulares cardíacas.

C.- PACIENTE ONCOLÓGICO

Los pacientes con cáncer tienen una tendencia aumentada de 4 a 6 veces a desarrollar ETV comparada con aquellos sin cáncer⁸ y es una de las complicaciones más comunes en los pacientes con enfermedad maligna.⁹

La ETV puede complicar y potencialmente comprometer el tratamiento oncológico y, al mismo tiempo, predecir un peor pronóstico.

El riesgo varía según el tipo de cáncer y es especialmente alto entre los pacientes con tumores cerebrales malignos y adeno-carcinoma de ovario, páncreas, colon, estómago, pulmón, próstata y riñón.¹⁰⁻¹¹⁻¹²

Los mecanismos patogénicos de la trombosis en los pacientes con cáncer están relacionados con la actividad protrombótica de la célula tumoral.

Causas predisponentes de trombosis en pacientes con cáncer.¹²

<i>Dependientes del tumor:</i>
Actividad procoagulante (APC)
-Cáncer procoagulante (CP): activa al factor X y parece ser vitamina K dependiente.
-Factor tisular (FT): asociado a CID
-Trombosis inducida por actividad (TIA)
-Mediadores de adhesión/agregación plaquetaria
-Proteínas fibrinolíticas
-Citoquinas
• Factor de necrosis tumoral • Interleuquina 1 • Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)
<i>Reacciones locales y generales:</i>
-Actividad procoagulante derivada de leucocitos
-Actividad procoagulante derivada de células endoteliales
-Actividad derivada de la inflamación

• Reactantes de fase aguda • Citoquinas
<i>Terapia oncológica:</i>
-Quimioterapia
-Radioterapia
-Catéteres centrales
<i>Estasis venosa:</i>
-Confinamiento en cama
-Compresión mecánica por el tumor
-Compresión mecánica por adenopatías

Los pacientes con cáncer sometidos a cirugía tienen al menos 2 veces más riesgo de ETV posoperatoria y un riesgo mayor de 3 veces de EP fatal, que los pacientes sin cáncer a quienes se les realizan procedimientos similares.¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹

La ETV puede ser una manifestación paraneoplásica o la primera manifestación de un cáncer oculto.

El cáncer es un predictor independiente a la falta de respuesta a la óptico continuo. El riesgo relativo de ETV recurrente después de suspender la terapia anticoagulante en los pacientes con cáncer está aumentado en 2 a 3 veces; metástasis vs no metástasis es aproximadamente 3 veces mayor y los que reciben quimioterapia aproximadamente 2 más. La ETV recurrente tiene mayor impacto sobre la calidad de vida del paciente. En este caso, se ha demostrado que la terapia prolongada con anticoagulantes orales está asociada con una menor frecuencia de ETV recurrente, pero el riesgo de sangramiento es de 3 a 6 veces mayor en pacientes con cáncer que en pacientes sin cáncer.¹¹⁻²⁰

D.- PACIENTE QUIRÚRGICO 3-21-22-23

Es criterio del comité de trabajo individualizar a cada paciente, y tomar en cuenta la importancia del factor de riesgo personal, el tipo de procedimiento quirúrgico, el tipo de anestesia, la duración de la intervención y la experiencia del cirujano.

El riesgo de desarrollar TVP debe ser individualizado y estratificado en cuatro niveles:

- Riesgo bajo:
 - Cirugía simple en pacientes menores de 40 años sin factores predisponentes.
- Riesgo moderado:
 - Pacientes con factores de riesgo, sometidos a cirugía simple.
 - Pacientes entre 40 y 60 años de edad sin factores de riesgo sometidos a cualquier tipo de cirugía.
- Riesgo alto:
 - Cirugía compleja en paciente de 40 a 60 años de edad, con algún factor de riesgo adicional.
 - Mayores de 60 años sometidos a cualquier tipo de cirugía.
- Muy alto riesgo:
 - Cirugía compleja, en pacientes mayores de 40 años, con TVP previa, cáncer o síndrome de trombofilia.
 - Cirugía ortopédica mayor, neuro-cirugía electiva, politramatizados o pacientes con traumatismos agudos de médula espinal.

También debe tomarse en cuenta la edad del paciente, el tipo de cirugía y la presencia de factores predisponentes.

La clasificación en cirugías simples o menores, complejas o mayores, está en relación directa con el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa inherente al procedimiento quirúrgico.

Otros factores de riesgo:

- Hipertensión arterial
- Infecciones
- Diabetes mellitus.

Referencias bibliográficas

1. Gensini GF, Prisco D, Falciani M, et al. Identification of candidates for prevention of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23:55-67.
2. Lutz L, Haas S, Hach-Wunderle V, et al. Venous thromboembolism in internal medicine: risk assessment and pharmaceutical prophylaxis: publication for the specialist platform. *Med Welt.* 2002; 53:231-234.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest.* 2004;126:338S-400S.
4. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scot Med J.* 1996; 41: 83-86.
5. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: Maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258-1265.
6. Carter C, Gent M. The epidemiology of venous thrombosis. In: Coleman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (editores): *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.* Philadelphia: JB Lippincott; 1987.p.805-819.
7. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:809-815.

8. Arkel YS. Thrombosis and cancer. *Semin Oncol*. 2000;27:362-374.
9. 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*. 1999;78: 285-291.
10. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost*. 2002;87: 575-579.
11. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost*. 2002; 87:1076-1077.
12. Altman R. Bases para el tratamiento de la trombosis en las enfermedades malignas. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*. 2001;14(1): 44-48.
13. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003;90:446-455.
14. Hubber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg*. 1992;127:310-313.
15. Gallus AS. Prevention of postoperative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost*. 1997;78:126-132.
16. Kakkar AK, Williamson RCN. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Haemost*. 1999; 25: 239-243.
17. Bergqvist D. Venous thromboembolism and cancer: Prevention of VTE. *Thromb Rs* 2001;102:V209-V213.
18. Kakkar AK, Haas S, Walsh D, et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract). *Thromb Haemost*. 2001;86 (suppl):OCT1732
19. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. *Eur J Surg* 1996;162: 783-789.
20. Kearon, C. Long term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110(suppl I):10-18.
21. Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Reunión de Margarita-Venezuela. Noviembre 2000.
22. Cipolle MD, Wojcik R, Seislove E, et al. The role of surveillance duplex scanning in preventing venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma*. 2002;52:453-462.
23. Samama MM, Dahl OE, Mismetti P, et al. Individualizing the risk of venous thromboembolism in medical and surgical patients: Development of the decision matrix for VTE prophylaxis (abstract) *J. Thromb Haemost*. 2003;1(suppl):OC 436.

METODOLOGÍA PARA LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN EVIDENCIA

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes, en el proceso de toma de decisiones sobre el cuidado de salud apropiado, en circunstancias clínicas específicas.¹⁻² Por lo general, las GPC tienen un efecto favorable sobre los costos de salud, porque permiten invertir los recursos disponibles en las estrategias más efectivas.³

Entre objetivos de las GPC resaltan: homogeneización de la práctica médica, contención de los costos del cuidado de la salud, identificación y monitoreo de las prácticas inapropiadas de

cuidados de salud y actualización del profesional de salud en aspectos relevantes para su práctica clínica.² El objetivo operativo fundamental de las nuevas GPC es modificar prácticas clínicas y lograr mejoras en la efectividad y calidad de la atención en salud,¹ reconociendo que la existencia de diferencias entre pacientes y la disponibilidad de recursos justifica la inclusión de mecanismos que le permitan al usuario tomar decisiones razonables y responsables.

Las recomendaciones contenidas en las GPC basadas en evidencia deben surgir de un proceso formal, que controle rigurosamente la interacción entre la información científica y el juicio profesional de quienes las proponen.¹⁻² Esta condición permite enfrentar la generación descontrolada de recomendaciones, basadas fundamentalmente en la opinión de expertos reunidos para elaborar un documento. Como mecanismo adicional de control de las recomendaciones propuestas, es necesario categorizar la calidad de la evidencia en la que se sustentan las mismas.

El desarrollo de GPC basadas en evidencia implica una revisión general del tema objeto de las recomendaciones, definición de los objetivos que se persiguen, definición de los métodos de búsqueda y de los criterios que se aplicarán para incluir o rechazar estudios publicados o no, descripción del análisis sistemático de las publicaciones seleccionadas, categorización de las evidencias y, finalmente, la elaboración de recomendaciones graduadas según su fortaleza.

Identificación del área de interés

Las áreas de interés de las GPC pueden corresponder a condiciones clínicas o a procedimientos, cuya importancia se define según su prevalencia, importancia relativa, recursos disponibles para enfrentarlos y variabilidad de las conductas locales de diagnóstico y tratamiento. Al identificar estas áreas de interés también se deben tomar en cuenta aspectos relacionados con la disponibilidad de información adecuada para el desarrollo de las guías, probabilidad de que las guías puedan ser implementadas y se traduzcan en un mejoramiento significativo de la práctica clínica.¹

Grupos de trabajo

El equipo encargado de desarrollar las GPC está integrado por profesionales de la salud de diversas disciplinas, con amplia experiencia en las condiciones o procedimientos que serán objeto de las recomendaciones. Es deseable que las personas seleccionadas tengan además habilidades en la búsqueda de literatura científica, investigación, epidemiología y estadística, gerencia de servicios de salud, dinámicas de grupo y redacción.¹

Lo ideal es dividir a los integrantes de todo el equipo de trabajo en grupos según los diferentes tópicos involucrados con el área de interés general, que trabajen simultáneamente para producir un conjunto de recomendaciones que se beneficie del aporte y la crítica de todos. Cuando se establecen varios equipos de trabajo es recomendable crear un grupo coordinador de todas las actividades del desarrollo de las guías.¹

Identificación y evaluación de la evidencia

La principal fuente de evidencias es la información científica localizada en la literatura. La búsqueda, selección, evaluación crítica y resumen de la información debe seguir una metodología estricta, antes de elaborar las recomendaciones que constituirán la GPC en desarrollo.¹ Muchas veces el primer paso consiste en buscar GPC que puedan existir sobre el tópico de interés. La revisión sistemática de estas GPC puede permitir la adopción y/o adaptación de algunas o todas sus recomendaciones, a las condiciones del entorno local.

Esta práctica resulta muy útil cuando el equipo de trabajo no cuenta con suficientes recursos humanos, materiales y económicos para el desarrollo del proceso metodológico inherente a la elaboración de GPC basadas en evidencia. En este caso, pudiera resultar beneficioso dedicar los recursos disponibles a reunir, revisar y resumir la información que se convierta en evidencia para establecer recomendaciones sobre aspectos controversiales o de particular interés local.

Niveles de evidencia

La evaluación crítica de la información sistemáticamente seleccionada provee diferentes grados o niveles de evidencia, a partir de los cuales se pueden emitir grados variados de recomendaciones. Diversas organizaciones internacionales han propuesto sistemas de graduación de las evidencias. Dos de estas organizaciones, American College of Cardiology y American Heart Association, han propuesto tres niveles de evidencia. (Tabla 1)³

Tabla 1.- Clasificación de los niveles de evidencia

Nivel	Significado
A	Información derivada de múltiples experimentos clínicos aleatorios o meta-análisis.
B	Información derivada de un experimento clínico aleatorio o estudios no aleatorios.
C	Consenso de opiniones de expertos, estudio de casos o estándar de cuidados.

Generación y graduación de las recomendaciones

Una vez que se han identificado y clasificado las evidencias pertinentes a los objetivos de la GPC, los grupos de trabajo proceden a redactar recomendaciones preliminares que deben especificar qué hacer, a quién, cuándo, cómo y, de ser posible, dónde. Estas recomendaciones preliminares deberán ser compartidas con el resto de los miembros del equipo responsable del desarrollo de la GPC; las recomendaciones son discutidas y por medio del consenso se elaborarán las recomendaciones definitivas. Adicional-mente, una auditoría externa, realizada por expertos tanto en el área de interés de la GPC, como en la metodología para el desarrollo de las mismas, permitirá perfeccionar la legitimidad, credibilidad y aceptación de las recomendaciones.¹

Uno de los sistemas de clasificación de las recomendaciones más ampliamente diseminado y aceptado por la clase médica, propuesto por el American College of Cardiology y la American

Heart Association, es presentado en la Tabla 2.³

Tabla 2.- Clasificación de las recomendaciones

Grado	Significado
I	Hay evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento o tratamiento dado es beneficioso, útil y efectivo.
II	Evidencias conflictivas y/o divergencia de opiniones sobre la utilidad o eficacia de un procedimiento o tratamiento.
Ila	La evidencia y/o opinión favorece la utilidad o eficacia
Ilb	La utilidad o eficacia no está establecida por la evidencia u opinión
III	Hay evidencia y/o acuerdo de que un procedimiento o tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

El American College of Cardiology y la American Heart Association han esquematizado el tamaño del efecto de las recomendaciones, según la relación entre los beneficios y los riesgos identificados durante la evaluación sistemática de la información disponible. De igual forma, estas dos organizaciones, recomiendan el tipo de expresiones que deberían ser utilizadas al redactar las recomendaciones. (Tabla 3)³

Tabla 3.- Tamaño del efecto de la recomendación y expresiones

Grado	Tamaño del efecto	Expresiones
I	Beneficio >>> Riesgo	Debe Es recomendado Es indicado Es útil/efectivo/beneficioso
II		
Ila	Beneficio >> Riesgo	Es razonable Puede ser útil/efectivo/beneficioso Probablemente recomendado o indicado
Ilb	Beneficio ≥ Riesgo	Puede ser considerado Puede ser razonable Utilidad o efectividad desconocida / oscura / incierta o no bien establecida

III	Riesgo $\geq$ Beneficio	No recomendado No indicado No es útil/efectivo/beneficioso Puede ser perjudicial
-----	-------------------------	---

METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO DEL CONSENSO SOBRE TERAPIA ANTITROMBÓTICA Y TROMBOLÍTICA

El propósito de esta GPC es ayudar a los proveedores de salud venezolanos a tomar decisiones, basadas en sólidas y confiables evidencias científicas actuales, en la prevención y tratamiento de la trombosis arterial y venosa. Esta guía representa una puesta al día de las recomendaciones que se hicieron en documentos previos (4,6) y pretende satisfacer las necesidades de la mayoría de los pacientes en el mayor número de circunstancias.

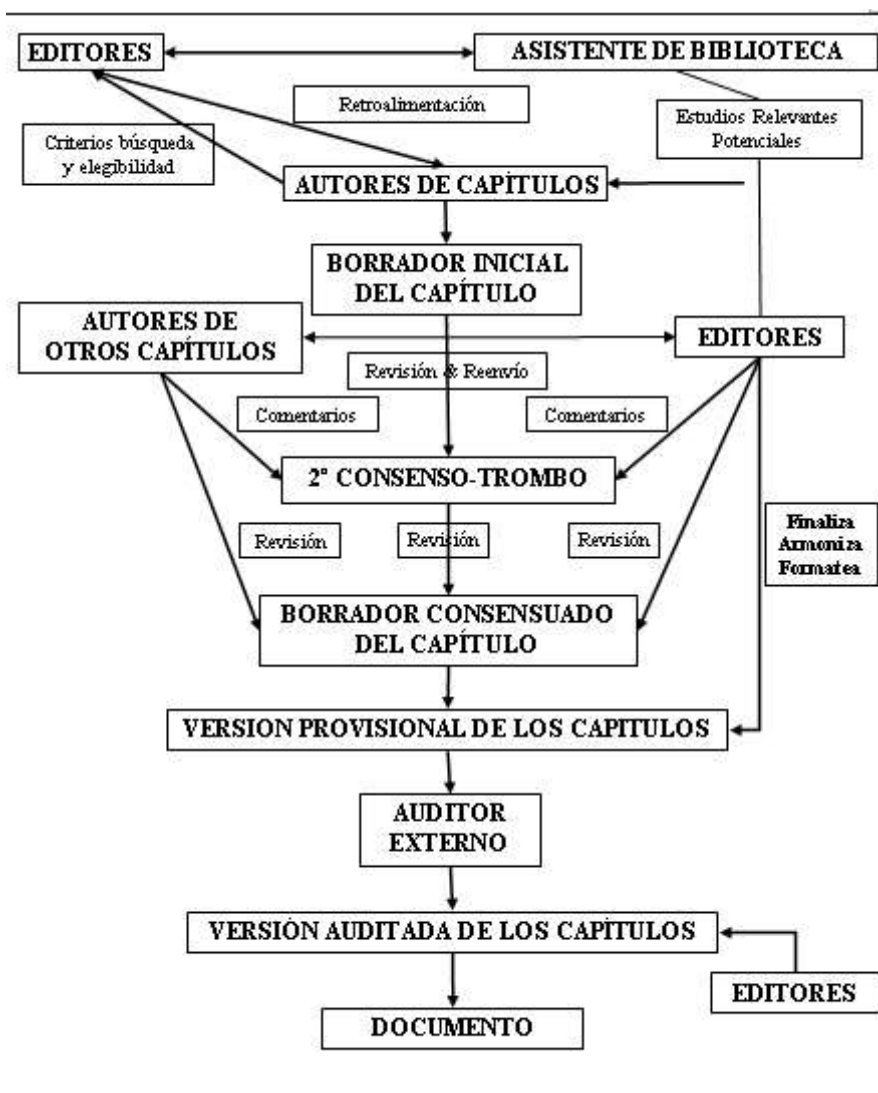
Los miembros del equipo de trabajo de esta GPC actuaron como representantes de sociedades médico-científicas venezolanas con interés particular en la trombosis arterial y venosa y fueron seleccionados según los siguientes criterios: 1) expertos en las áreas relacionadas con la identificación, evaluación, diagnóstico por imágenes, prevención y tratamiento de la trombosis arterial y venosa; 2) amplia representación geográfica y 3) involucrados en actividades de atención médica, docencia e investigación.

El equipo de trabajo fue dividido en 6 grupos según los tópicos de interés (Cardiología, Medicina Interna, Cirugía, Traumatología, Neurología y Situaciones Especiales). Los Coordinadores de cada grupo de trabajo pasaron a conformar el Comité Editor. Los miembros del Comité Editor seleccionaron las referencias bibliográficas iniciales pertinentes a cada área de interés y el material fue entregado a los miembros de los grupos de trabajo.

Las GPC recientemente publicadas por organizaciones científicas internacionales (3,7,8,9) fueron punto de partida para el trabajo de cada grupo. Posteriormente se efectuó una reunión de trabajo (Isla de Margarita, del 3 al 5 de diciembre de 2004), donde se hizo una revisión crítica y sistemática del material entregado y se seleccionaron y ubicaron nuevas referencias bibliográficas que permitieran la elaboración de recomendaciones preliminares que fueron formalmente presentadas en una reunión general.

Este material fue sometido a intensa reevaluación y, con el apoyo de personal especializado en la elaboración de documentos médicos, se produjo un instrumento escrito que fue sometido a una auditoría externa especializada. El documento auditado volvió nuevamente al Comité Editor para redactar el documento definitivo (Figura 1).

Figura 1.



Metodología del desarrollo del 2º Consenso Venezolano de Terapia Antitrombótica y Trombolítica.

Conclusiones

La presente versión del Consenso Venezolano de Terapia Antitrombótica y Trombolítica, incorpora sustanciales mejoras en el proceso de desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia. Previo a la reunión del grupo de trabajo el Comité Editor definió las preguntas relevantes para ser respondidas por cada equipo. Se definieron los criterios de elegibilidad de estudios y de definición de la validez, relevancia y aplicabilidad clínica de las evidencias encontradas en esos estudios. Se definieron claramente los diferentes niveles de evidencia y las recomendaciones se ajustaron a la práctica médica en el país.

Como elemento metodológico fundamental se incorporó la auditoria externa del documento provisional por un experto en metodología para el desarrollo de GPC. El documento final

pretende ser un instrumento que permita salvar la brecha que existe entre la generación y la aplicación de la evidencia científica para ofrecer atención médica de calidad.

Referencias

1. Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. In: Ruiz Morales A. & Morillo Zárate, L.E, eds. Epidemiología Clínica. Investigación clínica aplicada. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004 p.373-392.
2. Heffner J.E. Does Evidence-Based Medicine Help the Development of Clinical Practice Guidelines? Chest. 1998; 113:172S-a78S.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). 2004. Available at www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf.
4. I Reunión de Sociedades Para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. IV Reunión de Expertos en Trombosis Venosa Profunda. Reunión de Punta Cana - República Dominicana. 2 - 4 de junio de 2000.
5. Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Reunión de Margarita - Venezuela. Noviembre 2000.
6. Morales Briceño E, Castro Álvarez R, Castro Blanchard N, eds. Perspectiva Venezolana de la Cardiópata Isquémica. Caracas, Venezuela: Ocean; 2000.
7. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126.
8. Braunwald E, Antman EM, Breasley JW, et al. ACC/AHA 2002 Gguideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force in Practice Guidelines (Committee of the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Available at: www.acc.org/clinical/guidelines/unstable.pdf.
9. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2003; 24:28-66.