

**TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES CON PATOLOGÍA MÉDICA EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

JOSE JULIAN ARIAS ROMERO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2015

**TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES CON PATOLOGÍA MÉDICA EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

JOSE JULIAN ARIAS ROMERO

**Trabajo de grado para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna**

Director

FRANCISCO NARANJO JUNOY

MD. Internista – Neumólogo - Intensivista

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

BUCARAMANGA

2015

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la vida, por haberme regalado el don del servicio y haberme dado la maravillosa oportunidad de ser médico.

A mi adorada hijita Stefany, mi inspiración para seguir viviendo y luchando a diario.

A mi esposa, por su gran amor y su gran apoyo incondicional.

A mis padres, por su infinito amor, su apoyo incondicional, por sus sacrificios, que han hecho posible cumplir mis metas.

A mis amados hermanos, por sus voces de aliento, por creer y alentar mi proyecto de vida.

Al Dr. Francisco Naranjo, por su sabiduría, su humildad y ser un gran ejemplo de excelencia a seguir.

Al cuerpo de docentes del Departamento de Medicina Interna, por su fraternal trato, su ejemplo, dedicación y orientación.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	11
1. JUSTIFICACIÓN	13
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
3. OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVO GENERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. MARCO TEÓRICO	16
4.1 FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO	24
4.1.1 Terapia de remplazo hormonal, anticoncéptivos	29
4.2 MÉTODOS DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA	30
4.2.1 Tromboprofilaxis farmacológica	30
4.2.1.1 Heparina no fraccionada	30
4.2.1.2 Heparinas de bajo peso molecular	33
4.2.1.3 Fondaparinux	37
4.2.1.4 Warfarina	39
4.2.1.5 Contraindicaciones para la tromboprofilaxis farmacológica	43
4.3 MÉTODOS MECÁNICOS DE TROMBOPROFILAXIS	44
4.3.1 Medias elásticas compresivas graduadas	45
4.3.2 Compresión neumática intermitente (CPI)	45
4.4 NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES	47
4.4.1 Rivaroxaban	48
4.4.2 Dabigatran	49
4.4.3 Apixaban	50
4.5 VALORACIÓN DEL RIESGO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO	51
5. METODOLOGÍA	56
5.1 TIPO DE ESTUDIO	56
5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	56
5.3 VARIABLE DEPENDIENTE O DESENLACE:	56

5.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA	56
5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	56
5.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	57
5.7 PROCESO DE CAPTACIÓN DE PACIENTES	57
5.8 DEFINICIÓN Y CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES	58
5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	65
6. ASPECTOS ÉTICOS	66
7. DIFUSIÓN Y APORTES	67
8. RESULTADOS	68
9. DISCUSIÓN	76
10. CONCLUSIONES	82
BIBLIOGRAFIA	83
ANEXOS	99

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Recomendaciones de práctica clínica de la American College of Chest Physicians - ACCP	55
Tabla 2. Definición y categorización de las variables	58
Tabla 3. Características sociodemográficas.	68
Tabla 4. Puntaje de escala de Padua.	70
Tabla 5. Condiciones médicas antes de la Hospitalización.	70
Tabla 6. Condiciones médicas al momento de la hospitalización.	71
Tabla 7. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso.	72
Tabla 8. Frecuencia de tromboprofilaxis.	73
Tabla 9. Tipos de Tromboprofilaxis en pacientes con riesgo de TEV	74
Tabla 10. Factores de riesgo para sangrado al ingreso	75
Tabla 11. Puntaje escala de sangrado IMPROVE.	75

RESUMEN

TITULO: TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES CON PATOLOGÍA MÉDICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER^{*}

AUTOR: JOSE JULIAN ARIAS ROMERO^{**}

PALABRAS CLAVES: Tromboembolia venosa, tromboprofilaxis, prevención

DESCRIPCIÓN

El tromboembolismo venoso afecta el 10-20% de pacientes hospitalizados y el tromboembolismo pulmonar representa el 10% de las muertes hospitalarias. Se decidió realizar un estudio descriptivo de corte transversal, en el cual se evaluaron historias clínicas de pacientes hospitalizados por causas médicas para determinar si recibían una tromboprofilaxis adecuada. Se utilizaron las guías de 2012 del American College of Chest Physicians para evaluar el riesgo de tromboembolia venosa y la profilaxis apropiada, definiendo pacientes en riesgos de tromboembolia venosa si tenían una puntuación ≥ 4 en la escala de Padua.

Se evaluaron 233 pacientes mayores de 40 años en los servicios de medicina interna, de los cuales 154 (66%) se encontraron en riesgo de tromboembolia venosa. La tromboprofilaxis en los pacientes en riesgo fue del 79.8% (123 pacientes, IC 95% 72.6 - 85.8%) que comparada con la frecuencia en Colombia (63,7%) se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.0001$). Aplicando la escala de riesgo de sangrado IMPROVE se encontró que de toda la población de estudio 16,7% (39 pacientes) presentaron riesgo de sangrado. Las heparinas de bajo peso molecular representa el 86.7% de los métodos farmacológicos utilizados.

Conclusiones: La frecuencia de tromboprofilaxis en el Hospital Universitario de Santander, teniendo en cuenta las guías actuales de tromboprofilaxis es significativamente superior a la realizada en otros centros hospitalarios en Colombia. No obstante, es necesario mejorar la profilaxis en pacientes hospitalizados, teniendo en cuenta que aun un porcentaje alto de pacientes con riesgo de tromboembolia venosa no reciben manejo preventivo.

^{*} Trabajo de grado

^{**} Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Francisco Naranjo Junoy, MD, Internista, Neumólogo, Intensivista

ABSTRACT

TITLE: THROMBOPROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH MEDICAL CONDITION IN THE HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER[†]

AUTHOR: JOSE JULIAN ARIAS ROMERO^{**}

KEY WORDS: Venous thromboembolism, thromboprophylaxis, prevention

DESCRIPTION

Venous thromboembolism affects 10-20% of hospitalized patients and pulmonary embolism accounts for 10% of hospital deaths. It was decided to hold a descriptive cross-sectional study in which medical records of patients hospitalized for medical reasons to determine if they received adequate thromboprophylaxis were evaluated. The American College of Chest Physicians Guidelines 2012 were used to assess the risk of venous thromboembolism and appropriate prophylaxis, defining patients at risk of VTE if they had a score ≥ 4 on the scale of Padua.

233 patients older than 40 years were evaluated in internal medicine, 154 (66%) were found in risk of venous thromboembolism. Thromboprophylaxis in patients at risk was 79.8% (123 patients, 95% CI 72.6 - 85.8%) than compared with the frequency in Colombia (63.7%) had a statistically significant difference ($p= 0.0001$) was found. Applying the scale IMPROVE risk of bleeding was found that the entire study population 16.7% (39 patients) had bleeding risk. The low molecular weight heparins represents 86.7% of pharmacological methods.

Conclusions: The frequency of thromboprophylaxis in the University Hospital of Santander, considering the current guidelines for thromboprophylaxis is significantly higher than those made in other hospitals in Colombia. However, must be improved prophylaxis in hospitalized patients, given that even a high percentage of patients with risk of venous thromboembolism not receive preventive treatment.

[†] Graduation Project

^{**} Faculty of Health. School of medicine. Directed by: Francisco Naranjo Junoy, MD, Internist, Pulmonologist, Intensivis

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso dada su gran incidencia en pacientes hospitalizados, continúa siendo una patología con una alta morbimortalidad que pudiera ser prevenible. Aunque se ha avanzado en las herramientas que permiten un adecuado diagnóstico con una gran sensibilidad y especificidad¹ al igual que en su manejo, a nivel global son múltiples los estudios que se han venido realizando en poblaciones de pacientes hospitalizados por causas quirúrgicas y condiciones médicas para determinar con qué frecuencia en los servicios de hospitalización se realizan una trombopprofilaxis de acuerdo a guías de manejo². Los resultados no son alentadores en muchas poblaciones, dado que a pesar que existen guías con suficiente nivel de evidencia que establecen las indicaciones de trombopprofilaxis en los pacientes con riesgo de tromboembolismo venoso³, muchos pacientes no reciben una trombopprofilaxis adecuada. Además, aun con la existencia de escalas de puntuación que establecen el riesgo de tromboembolia venosa en pacientes hospitalizados⁴, dichas herramientas son poco conocidas por el personal de salud o resultan poco prácticas en el escenario clínico. A lo anterior se suma el temor sobrevalorado del riesgo potencial de sangrado cuando se opta por indicar la trombopprofilaxis farmacológica⁵, lo que sin duda se constituye en muchas ocasiones una barrera en la prevención en eventos tromboembólicos en los pacientes en riesgo.

¹ AGNELLI G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2010 Jul 15;363(3):266–74

² COHEN AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9610):387–94

³ KAHN SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl E a, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–226S

⁴ BARBAR S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari a, Brandolin B, Perlati M, et al. Risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(11):2450–7

⁵ COOK, Deborah et al. Barriers and facilitators of thromboprophylaxis for medical surgical intensive care unit patients: A multicenter survey *Journal of Critical Care*. 2014;29(3):471.e1-9

Se hace indispensable conocer de nuestra población de pacientes que se hospitalizan en el Hospital Universitario de Santander los factores de riesgos más prevalentes para tromboembolismo venoso. Conocer la población en riesgo y determinar con qué frecuencia reciben la tromboprofilaxis adecuada será de gran importancia, ya que se constituyen en punto de partida para la posible elaboración de guías de tromboprofilaxis, que actualmente no existen en el Hospital Universitario de Santander.

1. JUSTIFICACIÓN

A nivel internacional existen guías y protocolos basados en niveles de evidencia y recomendaciones que establecen las directrices para una adecuada tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados y que han demostrado ser eficaces cuando se aplican de forma correcta.

En pacientes hospitalizados el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) es de 42%. Del 10 al 20% de los pacientes hospitalizados desarrollan tromboembolismo pulmonar, lo que contribuye en el 10% de los casos de muertes hospitalarias.

La tromboprofilaxis efectiva disminuye el riesgo relativo de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados por causas médicas en un 51%.

Se desconoce que tanta adherencia hay por parte del personal médico del Hospital Universitario de Santander (HUS) a dichas guías, lo que implica no tener certeza de si se realiza tromboprofilaxis adecuada en los pacientes hospitalizados con factores de riesgo para tromboembolismo.

No se han establecido los factores de riesgo prevalentes para tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados por causa médica en el HUS.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Es adecuada la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados en el HUS por causas médicas según las guías de la ACCP (American College of Chest Physicians) del 2012?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si la profilaxis antitrombótica usada en pacientes con riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y de tromboembolismo pulmonar (TEP) en el Hospital Universitario de Santander se adhiere al protocolo de tromboprofilaxis establecidos por la ACCP.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir socio-demográficamente la población con riesgo de tromboembolismo que se hospitalizan en el HUS.
- Describir los factores de riesgo más frecuentes para TVP o TEP en pacientes hospitalizados en el HUS.
- Determinar el tipo de tromboprofilaxis utilizadas en los pacientes con riesgo de TVP Y TEP.
- Describir los factores de riesgo para sangrado en los pacientes de la población estudiada.
- Describir las diferentes formas de tromboprofilaxis utilizadas en el Hospital Universitario de Santander.

4. MARCO TEÓRICO

El tromboembolismo venoso es una patología que hace referencia a la formación de trombos en el sistema venoso, en relación a 2 formas bien descritas de la enfermedad: La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Las causas del tromboembolismo pulmonar se dividen en 2 grupos: Causas hereditarias y adquiridas.

El Tromboembolismo venoso es una condición común y potencialmente letal. La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar con frecuencia aparecen como complicación de patologías subyacentes que prolongan la estancia hospitalaria y se asocian a altas tasas de morbi mortalidad.

Con la disposición de nuevas y mejoradas herramientas diagnósticas se ha logrado mejorar la sensibilidad diagnóstica del tromboembolismo venoso⁶, patología que en numerosos casos tiene un curso asintomático y es causa, en algunas poblaciones de pacientes, de muerte súbita⁷. Aproximadamente en un 5.2% de las autopsias realizadas en adultos que fallecen tras una estancia hospitalaria se evidencia tromboembolismo pulmonar, de los cuales el 80% corresponden a hospitalizaciones cuyas causas son por patologías médicas.

En un estudio retrospectivo realizado en Madrid en un período de 6 años, fueron revisadas 483 autopsias observando que en 40 pacientes (8.3%) se encontraron hallazgos de tromboembolismo pulmonar, entre las cuales la mayoría correspondían a pacientes mayores de 50 años. Se identificaron como principales factores de riesgo la inmovilidad, la enfermedad crónica médica y la presencia de

⁶ AGNELLI G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. The New England journal of medicine. 2010 Jul 15;363(3):266–74

⁷ HORLANDER KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary Embolism Mortality in the United States, 1979-1998: An Analysis Using Multiple-Cause Mortality Data. Arch Intern Med. 2003;163(14):1711-17.

neoplasias malignas. Solo en 5 casos se sospechó el diagnóstico premortem y en 15 se presentó la enfermedad tromboembólica venosa a pesar de haber recibido trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular⁸.

Otro estudio realizado en Argentina en pacientes egresados y fallecidos de hospitalizaciones, se encontró una prevalencia y una incidencia de tromboembolismo venoso de 0.92% y 0.4% respectivamente (IC 95% 0.37 – 0.42%). La incidencia más alta se encontró en la novena década de la vida. Solo el 31% de los pacientes que desarrollaron tromboembolismo venoso había recibido trombopprofilaxis con heparina. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con tromboembolismo venoso fue 19%.⁹

La incidencia anual de tromboembolismo venoso en Estados Unidos es 117/100.000 habitantes con una tasa mayor de eventos en el sexo masculino¹⁰, presentándose 200.000 – 300.000 hospitalizaciones anuales. Se estima que en dicho país 50.000 a 100.000 personas fallecen cada año por causa de tromboembolismo pulmonar configurándose como la tercera causa de muerte¹¹. En ausencia de trombopprofilaxis, la incidencia de tromboembolismo venoso es del 10 al 20% en pacientes con condiciones médicas y en un 80% en pacientes con traumas, lesiones espinales y pacientes en unidades de cuidados intensivos¹².

⁸ BURÓN Fernández MR, Pintor Holguín E, Mínguez García P, Nuevo González J a., Puche Paniagua JJ, Gómez Sánchez-Biezma C, et al. Tromboembolismo pulmonar en pacientes hospitalizados entre 1994-2000:serie de autopsia. Anales de Medicina Interna. 2006 Jul;23(7):317–20

⁹ MAZZEI JA, Campos ANAL, Melero MJ. Artículo Original Frecuencia E Incidencia De La Tromboembolia Venosa En Un Hospital General. Medicina. 2005;65(4):289–94

¹⁰ FALLON WMO, Iii LJM. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Arch Intern Med. 1998;158:585–93

¹¹ HORLANDER KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary Embolism Mortality in the United States, 1979-1998: An Analysis Using Multiple-Cause Mortality Data. Arch Intern Med. 2003;163(14):1711-17.

¹² SAMAMA MM, Kleber F-X. An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients. Thrombosis journal. 2006;4:8

La mortalidad hospitalaria en pacientes con un nuevo episodio de tromboembolismo venoso es cercana al 32.5%, cifras que varían teniendo en cuenta factores tales como la edad, patologías y condiciones de base que condicionan el pronóstico de estos pacientes¹³. Estudios realizados en Colombia muestran una incidencia de tromboembolismo venoso de 7% en población de pacientes hospitalizados por condiciones tanto médicas como quirúrgicas con un mayor porcentaje en los servicios de medicina interna¹⁴. En Colombia se reportan tasas de mortalidad hospitalaria de 14.8%¹⁵.

Los pacientes hospitalizados por patologías medicas tiene un riesgo moderadamente alto para tromboembolismo pulmonar reportados hasta en un 42% de los cuales entre el 10 al 20% de los pacientes hospitalizados se espera desarrollen tromboembolismo venoso durante la hospitalización. Las autopsias sugieren que el tromboembolismo pulmonar contribuye al 10% de las muertes¹⁶.

Los primeros estudios que describieron la eficacia de la tromboprofilaxis datan de los años 70s, en 1975 un estudio multicéntrico internacional mostró resultados favorables con el uso tromboprofiláctico de la heparina, con tasas de reducción del 47% de embolismo pulmonar en poblaciones de pacientes con patologías quirúrgicas. Aun así, solo un porcentaje reducido de ortopedistas y cirujanos de la época reportaban el uso rutinario de la heparina¹⁷.En 1988 un meta-análisis que

¹³ WHITE RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*.2003;107(23 Suppl 1):I4–8

¹⁴ DENNIS R. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia. *Acta MeD*. 1996;21:55–63

¹⁵ OA JAR, Ranados MAG, Ondoño ALL. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar Clinical course and survival in pulmonary embolism Results of the Colombian multicentric registry (EMEPCO). *Acta Med Colomb*. 2008;33:111-6

¹⁶ COHEN AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9610):387–94

¹⁷ 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. *The New England journal of medicine*.1988;318(18):1162–73

incluía pacientes sometidos a cirugía urológica u ortopédica, evaluó diferentes métodos de tromboprofilaxis incluyendo aspirina, dispositivos de compresión neumática intermitente y heparina, sus resultados confirmaron una reducción del riesgo relativo del tromboembolismo pulmonar del 67% con el uso de dosis bajas de heparina.¹⁸

En el estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en Colombia de una muestra de 740 pacientes 51% tenía por lo menos un factor de riesgo para tromboembolismo venoso, 26% presentaban 2 factores y 4% tenían 3 o más factores de riesgo. En el 7% de los pacientes se hizo un diagnóstico de trombosis venosa profunda y TEP. De dicha muestra 28% recibieron algún tipo de prevención farmacológica. El estudio concluyó que son frecuentes los factores de riesgo para desarrollo del tromboembolismo pulmonar y que la profilaxis está subutilizada.¹⁹

Un estudio realizado en la clínica del Country en Bogotá para establecer el grado de adherencia de los médicos a la guía de tromboprofilaxis de dicha institución analizó la historia de clínica de 240 pacientes. De éstos el 65.8% requerían profilaxis antitrombótica pero solo el 52.5% la recibieron. El porcentaje fue mayor en pacientes de medicina interna que en cirugía. La prescripción solo fue adecuada en cuanto a tiempo y dosis en el 34.5%.²⁰

El tromboembolismo venoso ha sido catalogado como una causa prevenible de muerte hospitalaria. Los factores de riesgo para desarrollo del tromboembolismo venoso están identificados y se encuentran con alta prevalencia, no obstante a pesar de existir evidencia favorable de métodos farmacológicos y no

¹⁸ KORIN JD. Prevention of venous thromboembolism in general surgery patients. *Ann Surg.* 1987 Jan;47(3):303–6

¹⁹ DENNIS R. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia. *Acta MeD.* 1996;21:55–63

²⁰ VELÁSQUEZ C. Uso de tromboprofilaxis en el paciente hospitalizado en la Clínica del Country. Un análisis de la adherencia a la guía institucional. *ActaMed Colomb.* 2010;35(1):8–14

farmacológicos, una gran proporción de pacientes no la reciben²¹. Los datos a nivel global muestran diferencias entre los países en cuanto al uso de trombopprofilaxis en los pacientes hospitalizados. En un estudio realizado en Brasil en 1454 pacientes con patologías médicas y quirúrgicas, los resultados mostraron que de acuerdo a escalas de riesgo para pacientes quirúrgicos, el 29% de los pacientes con alto riesgo para tromboembolismo venoso no recibieron trombopprofilaxis. En pacientes con patologías médicas, el 37% de los pacientes en riesgo, teniendo en cuenta la escala de riesgo de la ACCP, no recibieron trombopprofilaxis.²²

Un estudio en Argentina que incluyó 188 pacientes en riesgo de tromboembolismo, reportó que el 82.6% recibió algún tipo de profilaxis, no obstante en el 14.2% se observó una sobredosificación y en 15.8% las dosis fueron insuficientes.²³

En un meta-análisis cuyo objetivo fue valorar el efecto de la profilaxis anticoagulante en la reducción de desenlaces en pacientes hospitalizados por patología médica y en el cual se evaluaron estudios de comparación entre administrar o no profilaxis antitrombótica, se evidenció que la profilaxis redujo el riesgo relativo en un 43% (IC 0.26– 0.71) en cualquier forma de embolismo pulmonar; con reducción del riesgo absoluto (0.29%;NNTB 345) y embolismo pulmonar fatal (RR 38%[IC 0.21 – 0.69], reducción del riesgo absoluto 0.25%; NNTB 400). Así mismo se observó un incremento no significativo de sangrado

²¹ COHEN AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9610):387–94

²² LABARERE J, Bosson J-L, Pernod G. More on: incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational, and cross-sectional study in Brazil. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006 Dec;4(12):2737–8

²³ LANGUASCO A, Galante M, Marín J, Soler C, Lopez Saubidet C, Milberg M. Adherence to local guidelines for venous thromboprophylaxis: a cross sectional study of medical inpatients in Argentina. *Thrombosis journal*. BioMed Central Ltd; 2011;9(1):18

mayor (RR 1.32 [IC 0.73 – 2.37]).²⁴

Aun con la existencia de dichas guías basadas en la evidencia, la tromboprofilaxis en pacientes agudamente enfermos por patologías médicas con alto riesgo de tromboembolismo venoso sigue siendo subutilizada o se usa de forma subóptima en esta población de pacientes, en comparación con pacientes quirúrgicos.

Hasta el año 2007 no se disponían de estudios que reportaran los patrones de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados por patología médica. El International Medical Prevention Registry on Venous thromboembolism (IMPROVE) fue un estudio multicéntrico observacional con una muestra de 15.156 pacientes que incluyó varios países, diseñado para valorar y evaluar la tromboprofilaxis en pacientes agudamente enfermos por patologías médicas. En dicho estudio se determinó que solo el 60% de los pacientes que reunían criterios de tromboprofilaxis la recibieron. Hubo diferencia entre países en cuanto a las formas de tromboprofilaxis. En Estados Unidos la heparina no fraccionada fue el método farmacológico más utilizado. El estudio concluyó que es subóptima la profilaxis, haciéndose necesaria la implementación de guías basadas en evidencias en los centros hospitalarios.²⁵

Estudios realizados en diferentes centros de Estados Unidos han mostrado tasas de tromboprofilaxis del 61% aunque aplicada de forma adecuada solo en un 33.9%. Del 66.1% que no recibieron tromboprofilaxis adecuada, 38.4 % no recibió profilaxis, 4.7% recibió manejo mecánico y el 6.3% recibieron dosis inapropiadas.²⁶

²⁴ DENTALI F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Annals of Internal Medicine Review Meta-analysis : Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. Annals of internal Medicine. 2007;146(4):278–88

²⁵ TAPSON VF, Decousus H, Pini M, Chong H, Froehlich B, Monreal M, et al. Acutely Ill Hospitalized Medical Patients * : Venous Thromboembolism Prophylaxis in Prevention Registry on Venous Findings From the International Medical Thromboembolism. Chest. 2007; 2007;132:936 – 945

²⁶ AMIN a, Stemkowski S, Lin J, Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? Journal of thrombosis and haemostasis :JTH . 2007 Aug;5(8):1610–6

En centros hospitalarios académicos se han reportado frecuencias de trombopprofilaxis en pacientes con condiciones médicas del 59%²⁷. Un estudio multicéntrico realizado en Canadá reportó que en pacientes con indicaciones de trombopprofilaxis solo el 23% la recibió, aunque solo el 16% recibió un manejo adecuado.²⁸

El estudio ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting) fue un estudio multicéntrico realizado en 358 hospitales en 32 países incluido Colombia, diseñado para estudiar la prevalencia del riesgo de tromboembolismo venoso y determinar la proporción de pacientes a riesgo que recibieron trombopprofilaxis efectiva. Se estudiaron 68183 pacientes, con patologías médicas y quirúrgicas. Los resultados mostraron que de los pacientes quirúrgicos en riesgo de tromboembolismo, el 58.5% recibieron trombopprofilaxis según las guías de la ACCP 2004, mientras que los pacientes a riesgo con patología médica solo recibían profilaxis el 39.5% de los casos. La frecuencia de la trombopprofilaxis varió del 3 al 70% entre los distintos países participantes.²⁹

Estos datos generales contrastan con los resultados del ENDORSE para Colombia, cuya muestra fue de 761 pacientes y en donde los pacientes con patologías medicas recibieron trombopprofilaxis en un 63.7% vs 48.4% de los pacientes quirúrgicos y en general al compararse con la muestra internacional la profilaxis en pacientes de tratamiento médico en Colombia fue mayor (63.7% vs 39.5% p <0.003) a diferencia de los pacientes con manejos quirúrgicos (48.4% Vs

²⁷ SCHLEYER AM, Schreuder AB, Jarman KM, Logerfo JP, Goss JR. Adherenceto guideline-directed venous thromboembolism prophylaxis among medical and surgical inpatients at 33 academic medical centers in the United States. *American journal of medical quality: the official journal of the American College of Medical Quality*. 2011;26(3):174–80

²⁸ KAHN SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AGG, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thrombosis research*.2007;119(2):145–55

²⁹ COHEN AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9610):387–94

58.5%).³⁰

La tromboprofilaxis con los fármacos actuales ha demostrado ser costo efectiva. La tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular ha mostrado una eficacia semejante con mejor perfil de seguridad sobre la heparina no fraccionada, excepto en pacientes obesos y con función renal disminuida. No existe clara evidencia en cuanto a cual heparina de bajo peso molecular disponible resulta ser más costo efectiva en los pacientes médico-quirúrgicos que se encuentran hospitalizados. En un análisis de costo efectividad de las heparinas de bajo peso molecular se encontró que en nuestro medio en grupos de bajo y moderado riesgo de trombosis venosa profunda los costos derivados de la medicación tienen un gran peso independientemente de la eficacia de la molécula. Cuando el riesgo es más alto las moléculas con mayor eficacia pasan a ser más costo-efectivas independientemente del costo de la molécula.³¹

La tromboprofilaxis en muchos sitios es considerada un indicador de calidad en la atención de los pacientes, especialmente en las unidades de cuidados intensivos. Alrededor del mundo muchas instituciones de salud establecen guías y algoritmos basados en guías internacionales ajustadas y adaptadas a las características de su población teniendo en cuenta el conocimiento previo de los factores de riesgo prevalentes para tromboembolismo venoso.³²

La subutilización de la tromboprofilaxis puede estar debida a la baja percepción de la magnitud del problema. Además la estratificación del riesgo para los pacientes

³⁰ DENNIS R, Roa J, Villadiego J, Méndez F. Profilaxis de la tromboemboliavenosa en pacientes colombianos de tratamiento médico o quirúrgico: resultados para Colombia del estudio ENDORSE. *Biomédica*. 2011;31:200–8

³¹ H. O. Análisis costo-efectividad de las heparinas de bajo peso molecular en tromboprofilaxis temprana en pacientes médicos y quirúrgicos. *Acta Med Colomb*. 2006;31(2):71–82

³² ALCÁNTAR-luna E, Carrillo-esper R, Herrera-cornejo MA, Jaimovich D, LópezgarcíaL, Ramos-corrales MA, et al. Artículo de revisión Guía de práctica clínica de profilaxis y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados, basada en indicadores medibles de calidad hospitalaria. *Med Int Mex*. 2011;27(4):356–69

para muchos puede resultar compleja al momento de aplicar las escalas de riesgo. Adicionalmente se toma en cuenta el temor a complicaciones hemorrágicas basadas en una sobreestimación del riesgo de sangrado asociada a bajas dosis de anticoagulante.³³ El uso de alertas electrónicas en algunos centros hospitalarios ha permitido un crecimiento en el uso de la tromboprofilaxis, tal como se evidencia en el trabajo de Kucher y col. donde el uso de alertas asociadas a la historia clínica electrónica de cada paciente permitió aumentar el uso de la tromboprofilaxis tanto farmacológica (23.6% Vs 13%) como mecánica (10% Vs 1.5%), asociándose a una reducción significativa del 41% de presentar algún evento tromboembólico (4.9% Vs 8.2%).³⁴

4.1 FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Los factores de riesgo para el tromboembolismo venoso están bien identificados, dentro de los principales se destacan las neoplasias, cardiopatías, tromboembolismo previo, la inmovilización prolongada, obesidad, condiciones trombofílicas, uso de anticonceptivos hormonales, traumas, cirugías, tabaquismo, síndrome metabólico.³⁵

Están bien descritos los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la formación de trombos en el sistema venoso.³⁶ La teoría mejor aceptada para describir los procesos que llevan a la formación el trombo es la clásica tríada de Virchow, la cual propone que la trombosis puede ser resultado:

³³ AIZMAN A, Abbott E, Rojas L. Profilaxis de enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados con patología médica, estrechando la brecha entre las guías y la práctica clínica. *Revista médica de Chile*. 2011;139(9):1210–27

³⁴ PATERNO MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):969–77

³⁵ KAHN SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl E a, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–226S

³⁶ FURIE B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *The New England journal of medicine*. 2008;359(9):938–49

- Alteraciones del flujo sanguíneo (estasis venosa).
- Lesión endotelial.
- Alteraciones en los constituyentes sanguíneos (estados de hipercoagulabilidad).

Dentro de los estados de hipercoagulabilidad³⁷ se describen:

- Mutación de factor V de Leiden.
- Mutación del gen de protrombina.
- Deficiencia de proteína S.
- Deficiencia de proteína C.
- Deficiencia de antitrombina.
- Disfibrinogenemia.

Los factores de riesgo adquiridos o condiciones que predisponen a la trombosis venosa incluyen: Antecedentes de eventos trombóticos; edad avanzada, neoplasias malignas, desordenes mieloproliferativos, inmovilización, cirugía mayor, cardiopatías, síndrome antifosfolípidos y obesidad.³⁸

Los pacientes con cáncer se encuentran en un estado procoagulable, debido a la producción de factores tisulares y tumorales con actividad trombogénica. Los mecanismos patogénicos incluyen interacciones complejas entre células tumorales que pueden expresar actividad procoagulante mediante la activación del factor tisular e inducción de formación de trombina, además los tejidos normales pueden expresar actividad coagulante frente al tumor. Algunos factores relacionados como la inmovilización, tratamiento con quimioterapia, infecciones, cirugías y uso de

³⁷ DAHLBÄCK B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112(1):19–27

³⁸ SPENCER F a, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of general internal medicine*. 2006;21(7):722–7

catéteres venosos centrales pueden contribuir al aumento del riesgo.³⁹ En pacientes con neoplasias la incidencia de tromboembolismo venoso llega a ser del 5.4%,⁴⁰ siendo causa de complicaciones y de fallecimiento en esta población de pacientes, especialmente en pacientes de mayor edad y en aquellos cuya enfermedad de base se encuentra en estado avanzado al momento del diagnóstico. El riesgo es alto en pacientes con quimioterapia.⁴¹ Un estudio reporta que los pacientes hospitalizados con cáncer tienen 2 veces más riesgo de tromboembolismo venoso que aquellos pacientes sin neoplasias, con una incidencia del 4.1%. El número de eventos de 100 pacientes/año en dicho estudio fue de 20 para cáncer pancreático metastásico; 11 para el carcinoma gástrico; 8 para carcinoma de vejiga; 6 para carcinomas de vías urinarias y 5 para carcinoma de pulmón,⁴² constituyéndose en un evento predictor de mortalidad en esta población de pacientes.

El tromboembolismo venoso puede ser la manifestación inicial de una neoplasia. Prandoni encontró en una serie de casos que de 153 pacientes con trombosis venosa sin factores de riesgo identificados, en 5 de estos correspondiente al 3.3% de esta población, se diagnosticaron neoplasias malignas. Dentro del seguimiento a 2 años, la incidencia de cáncer se incrementó en pacientes con trombosis venosa idiopática comparado con el seguimiento a pacientes con trombosis venosa secundaria (8% vs 2%). La incidencia de cáncer fue considerablemente más alta en los pacientes con trombosis venosa recurrente.⁴³

³⁹ PICCIOLI A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006Oct;32(7):694–9

⁴⁰ KHORANA A a, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(3):484–90

⁴¹ BAUER K. Venous thromboembolism in malignancy. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(17):3065–7

⁴² CHEW HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of internal medicine*. 2006;166(4):458–64

⁴³ PRANDONI P. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1128–33.

Las cardiopatías en especial la falla cardíaca es considerado un estado procoagulable y se relación con aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.⁴⁴ Los mecanismos de trombogénesis en la falla cardíaca se relacionan con alteraciones en el flujo sanguíneo en las cavidades cardíacas, la pobre contractilidad, así mismo se ha demostrado anormalidades en la hemostasia, las plaquetas y alteraciones endoteliales. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un riesgo relativo de tromboembolismo venoso de 2.1 con respecto a aquellos pacientes que no la presentan, siendo el grupo de edad con mayor riesgo los menores de 40 años. Cuando solo se considera este factor de riesgo, el riesgo relativo es inversamente proporcional a la edad.⁴⁵

La obesidad se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo venoso. En los diferentes estudios y análisis multivariados tener índices de masa corporal mayor de 35 aumentó el riesgo sustancialmente. En el “Estudio del corazón de la ciudad de Copenhague” para el estudio de factores de riesgo para tromboembolismo venoso de 1976 a 2007 en 18.954 pacientes se encontró un aumento relativo de 2.1 [95% IC, 1.39 - 3.16] en los pacientes con índices de masa corporal superior a 35.⁴⁶ El aumento del riesgo en los pacientes obesos está determinado por el “estado inflamatorio crónico” que se observa en estos pacientes, lo cual incrementa la resistencia a la proteína C. El riesgo aumenta sustancialmente cuando otras causas de resistencia a la proteína C están presentes.(Factor V Leiden, grupo sanguíneo no O.)⁴⁷ La obesidad es un factor de riesgo para tromboembolismo recurrente.

⁴⁴ LIP GYH, Gibbs CR. Does Heart Failure Confer A Hypercoagulable State ?Virchow ' s Triad Revisited. J Am Coll Cardiol. 1999;33(5):5–7

⁴⁵ BEEMATH A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. The American journal of cardiology. 2006;98(6):793–5

⁴⁶ HOLST AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. Circulation.2010;121(17):1896–903

⁴⁷ CHRISTIANSEN SC, Lijfering WM, Naess IA, Hammerstrøm J, Van HylckamaVlieg A, Rosendaal FR, et al. The relationship between body mass index, activated protein C resistance and risk of venous thrombosis. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2012;10(9):1761–7

Un meta-análisis concluye que factores de riesgo cardiovascular como obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo e hipercolesterolemia aumentan el riesgo relativo 2.3 (95% CI 1.7-3.2); 1.5 (95% CI 1.2-1.8); 1.4 (95% CI 1.1-1.8); 1.2 (95% CI 0.95-1.5); 1.2 (95% CI 0.67-2.0) respectivamente para tromboembolismo venoso.⁴⁸

La edad es un factor de riesgo independiente para tromboembolismo venoso. Algunos factores de riesgo como neoplasias, inmovilización, enfermedad cerebrovascular se relacionan proporcionalmente con el incremento de la edad. La trombosis venosa profunda es poco frecuente en individuos jóvenes con <1 por 10.000/ por año, pero se incrementa en 1% por año, lo cual indica que la edad es un factor de riesgo prevalente para trombosis venosa. Las causas para tal aumento no están bien establecidas pero los mecanismos propuestos son inherentes a la edad como son la disfunción endotelial y la fragilidad. Los estudios tienden a mostrar resultados confusos al momento del análisis de variables ya que con la edad se incrementa la aparición de otros factores de riesgo que también predisponen al tromboembolismo venoso.⁴⁹ El estudio Woercester basado en pacientes hospitalizados mostró que la tasa de trombosis venosa profunda aumentó 17 por 1000.000 por año en pacientes entre 40 – 49 años y 232 por 100.000 por año en pacientes entre 70 – 79 años.⁵⁰

El tromboembolismo venoso previo constituye uno de los factores de riesgo más importantes para tromboembolismo venoso recurrente, incluso en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante. Esto ha quedado demostrado en estudios de

⁴⁸ AGENO W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*.2008;117(1):93–102

⁴⁹ ENGBERS MJ, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(10):2105–12

⁵⁰ ANDERSON FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Archives of internal medicine*. 1999;151(5):933–8

seguimiento a pacientes, posterior a un primer episodio de trombosis venosa sintomático. Un estudio que incluyó 355 pacientes con un primer episodio de trombosis venosa profunda mostró un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso del 17.5% a los 2 años de seguimiento (IC 95% 13.6% – 22.2%), 24.6% después de 5 años (IC 19.6% - 29.7%) y 30.3% después de 8 años de seguimiento (IC 23.6% - 37%). En pacientes con trombosis venosa postoperatoria el riesgo de recurrencia casi fue de cero.⁵¹ Las recurrencias estuvieron en gran parte en relación con patologías de base no modificables como trombofilias o neoplasias. La obesidad se constituye en un factor de riesgo para recurrencia.⁵²

4.1.1 Terapia de remplazo hormonal, anticoncéptivos. Estudios observacionales, ensayos clínicos y meta-análisis han evidenciado claramente la asociación de la terapia de remplazo hormonal y uso de anticonceptivos con tromboembolismo venoso, con un incremento dos veces más alto, sobre todo en el primer año de uso. Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios realizados desde 1966 hasta el 2000 concluye que el uso de estrógenos está asociado con un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (RR 2.14 (IC 95% 1.64 – 2.8)). La tasa absoluta fue de 1.5 eventos de tromboembolismo por 10000 mujeres por año, observándose que el riesgo es mayor en el primer año de uso.⁵³ Otro estudio realizado en Reino Unido que evaluó el tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda en mujeres con dichas patologías evidenció un OR ajustado para trombosis venosa de 2.1 (IC 95% 1.4 – 3.2) comparado con mujeres no usuarias de terapia hormonal. También se observó

⁵¹ PRANDONI P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. Thelong-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine.* 1996;125(1):1–7

⁵² EICHINGER S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Archives of internal medicine* 2008;168(15):1678–83

⁵³ Services USP, Force T, MILLER J, Chan BKS, Nelson HD. Review Postmenopausal Estrogen Replacement and Risk for Venous Thromboembolism : A Systematic Review and Meta-Analysis for the. *Ann Intern Med.* 2000;136:680 – 690

aumento del riesgo en el primer año de uso.⁵⁴ El WHI (Women's Health Initiative) los riesgos fueron consistentes con los estudios anteriores, evidenciando que el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que consumen estrógenos-progestágenos tiene un HR de 2.06 (IC 1.6 – 2.7) comparado con el grupo placebo. Las tasas de Tromboembolismo venoso fueron 3.5 y 1.7 por 1000 por año en el grupo de estrógeno-progestágeno y placebo respectivamente. La obesidad estuvo asociada a un riesgo adicional.⁵⁵ Debido al amplio de uso de anticonceptivos orales, éstos constituyen una de las primeras causas de tromboembolismo en pacientes jóvenes, el riesgo es alto en los primeros 4 meses y disminuye al tercer mes de cesar el uso.⁵⁶

El mecanismo mejor estudiado para explicar el riesgo asociado a tromboembolismo venoso es un incremento en la resistencia la proteína C activada que se ha reportado tanto en usuarias de estrógenos como en las que usan asociaciones de estrógeno y progestinas.

4.2 MÉTODOS DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA

4.2.1 Tromboprofilaxis farmacológica.

4.2.1.1 Heparina no fraccionada. Es un mucopolisacarido complejo, con efecto anticoagulante y propiedades complejas descritas desde 1916. El mecanismo de acción de esta molécula se ejerce mediante la activación de la antitrombina, que inhibe la trombina y el factor Xa y en forma variable al factor IIa, entre otros factores de la coagulación. Lo anterior de se debe a la formación de un complejo ternario en el que la heparina através de un pentasacarido se une a la

⁵⁴ GUTTHANN SP, Rodríguez LAG, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case control study. *BMJ*. 1997;314:796–800

⁵⁵ CUSHMAN M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573–80

⁵⁶ KUJOVICH JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *British journal of haematology*. 2004;126(4):443–54

antitrombina. Este complejo heparina –antitrombina se une finalmente a la trombina.⁵⁷ Debido a su estructura polianiónica y sus largas cadenas de polisacáridos, la heparina no fraccionada no solo se une a la antitrombina sino a otras proteínas de membranas de forma no predecible. Entre las diferentes proteínas a las cuales se unen se encuentran vibronectina, glucoproteínas ricas en histidina, fibronectina, factor plaquetario 4, factor de Von Willebrand. La unión a proteínas plasmáticas reduce su actividad anticoagulante debido a que se encuentra menos disponible para interactuar con la antitrombina.⁵⁸ Su efecto es ampliamente variable entre pacientes y difícil de predecir, debido a las variaciones en la concentración de las proteínas a las cuales se une.⁵⁹ Su biodisponibilidad es baja cuando se administra en dosis bajas, aproximadamente de 30%.

Además de su reconocido uso en el manejo de síndromes coronarios agudos y patologías cardíacas⁶⁰ la heparina ha mostrado ser efectiva en la reducción del riesgo del tromboembolismo venoso, con una reducción del 60% (RR 0.4 IC 95% p<0.0001) en la incidencia de la trombosis venosa profunda y una reducción del 42% en tromboembolismo pulmonar (RR 0.58; 95% IC 0.4 – 0.8; p<0.0007) cuando se comparó con placebo según una revisión de Cochrane.⁶¹

Comparada con las heparinas de bajo peso molecular la heparina no fraccionada ha mostrado tasas de reducción del riesgo relativo similares de eventos tromboembólicos venosos, evidenciado así en un meta-análisis que comparó la eficacia entre heparinas de bajo peso molecular y heparina no fraccionada, en donde no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia. No

⁵⁷ ARZAMENDI D, Freixa X, Puig M, Heras M. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. Revista Española de Cardiología Suplementos.2006 Jan;6(8):2H–10H

⁵⁸ PHUNG OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Chest.2011;140(2):374–81

⁵⁹ HIRSH J. Heparin. Drug Therapy. New England Journal of Medicine.1991;324(22):1565–74

⁶⁰ EIKELBOOM JW, Weitz JI. Anticoagulation for ST-segment elevation myocardial infarction. Circulation. 2009;119(9):1186–8

⁶¹ ALIKHAN R, Cohen A. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction).Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4).

obstante en dicha revisión hubo una disminución significativa del 72% de riesgo de sangrado mayor cuando se comparó heparina de bajo peso molecular con heparina no fraccionada (RR 0.28; 95% IC 0.10 – 0.78; p=0.002).⁶² En otro estudio al comparar heparina no fraccionada con heparinas de bajo peso molecular muestran similar eficacia en pacientes con patología médicas cuando se administran tres veces al día y aunque la heparina no fraccionada administrada dos veces al día reduce el riesgo relativo cuando se comparan con placebo (RR 0.4 IC 95% 0.22 – 0.73) es menos efectiva que la administración de heparina tres veces al día Vs placebo (RR 0.28 IC 95%0.21 – 0.28). En estudios que comparan heparina no fraccionada administrada de forma subcutánea tres veces al día con enoxaparina 40 mg al día, la enoxaparina fue más efectiva en reducir el riesgo de tromboembolismo venoso (RR 1.42 IC 95% 0.99 – 2.05)⁶³(7). Las dosis para trombopprofilaxis estudiadas y establecidas para la heparina son de 5000 U dos veces al día, aunque dosis de 5000 U tres veces al día también se han mostrado efectivas para la trombopprofilaxis sin aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas.⁶⁴

En cuanto a los efectos adversos la complicación más reconocida son las hemorragias y la trombocitopenia inducida por heparina,⁶⁵ efecto que se presenta con más frecuencia en pacientes mayores de 60 años, insuficiencia renal crónica y alcohólicos crónicos. La trombocitopenia inducida por heparina es una complicación potencialmente letal. La causa se atribuye a la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4 que activa las plaquetas y la coagulación, produciendo finalmente un aumento de la trombina. El

⁶² PHUNG OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest*.2011;140(2):374–81

⁶³ SAMAMA MM, Kleber F-X. An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients. *Thrombosis journal*. 2006;4:8

⁶⁴ PHUNG OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest*.2011;140(2):374–81

⁶⁵ WARKENTIN TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *The New England journal of medicine*. 1995;332(20):1330–5

hallazgo principal es la trombocitopenia que aparece usualmente 5-14 días posterior al inicio del tratamiento con heparina. Clínicamente se caracteriza por trombocitopenia asociada a fenómenos trombóticos arteriales y venosos. La aparición de dicho fenómeno es independiente de la dosis del medicamento. Debido a la unión a osteoblastos y la activación de osteoclastos son conocidos los efectos de la heparina sobre el metabolismo óseo que conllevan a la llamada osteoporosis inducida por heparina.⁶⁶

4.2.1.2 Heparinas de bajo peso molecular. Son glucosaminoglucanos polisulfatados, consistentes en cadenas alternantes de residuos de D-glucosamina y un ácido urónico ya sea el ácido glucurónico o ácido idurónico. Son fragmentos de la heparina no fraccionada producidos por la despolimerización enzimática controlada o procesos de despolimerización química. Su peso molecular varían entre 3000- 9000 daltons.⁶⁷

Entre las moléculas obtenidas por diferentes métodos de despolimerización son ampliamente conocidas la enoxaparina, obtenida por benzilación y despolimerización alcalina; Dalteparina y Nadroparina obtenidas por despolimerización por ácido nitroso; Tinzaparina por digestión con heparinasa; Ardeparina por despolimerización peroxidativa; Reviparina con despolimerización por ácido nitroso y purificación cromatográfica.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición del Factor Xa de la coagulación. Teniendo en cuenta que las heparinas de bajo peso molecular tienen una gran proporción de cadenas de menos de 18 sacáridos poseen mayor capacidad de inhibición de factor Xa que de factor IIa, ya que al tener cadenas más cortas no forma complejos ternarios a diferencia de la heparina no fraccionada. Las

⁶⁶ GEERTS WH, Pineo GF. Thromboembolism The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic. CHEST. 2004;126:338S – 400S

⁶⁷ WEITZ JI. Low Molecular Weight Heparins. Drug Therapy. The New England journal of medicine. 1997;337(10):688–98

diferencias con la heparina no fraccionada no solo son estructurales sino que al acortar sus cadenas presenta una carga aniónica menos potente, lo cual se traduce en una menor afinidad por proteínas plasmáticas, proteínas de membranas y macrófagos.

Debido a su baja unión a proteínas plasmáticas las heparinas de bajo peso molecular presentan una respuesta anticoagulante más predecible que la heparina no fraccionada, con una mejor biodisponibilidad y mayor vida media. Administradas de forma subcutánea en dosis bajas, su actividad anti Xa es alta con una biodisponibilidad del 100% comparada con el 30% de la heparina no fraccionada. A nivel plasmático la vida media de las heparinas no fraccionadas son 2 – 4 veces mayores que la heparina no fraccionada⁶⁸. Debido a su baja unión a macrófagos se explica el por qué las heparinas de bajo peso molecular no se elimina por mecanismos hepáticos en el mismo grado que la heparina no fraccionada y por qué su aclaramiento renal es más lento que la captación hepática, lo que representa en el plasma una vida media más larga.⁶⁹

Las propiedades farmacológicas de las heparinas de bajo peso molecular, incluyendo su gran biodisponibilidad permiten ser administradas en dosis fijas una o dos veces al día en los pacientes, sin necesidad de monitoreo por laboratorio de la actividad anticoagulante excepto en caso de embarazo, enfermedad renal crónica y obesidad mórbida, en tales condiciones se recomienda la medición de niveles anti Xa⁷⁰. Debido a que la respuesta farmacocinética puede diferir entre las diferentes heparinas de bajo peso molecular cuando hay función renal no hay ninguna recomendación clara para la dosificación de las heparinas de BPM en

⁶⁸ WEITZ JI. Low Molecular Weight Heparins. Drug Therapy. The New England journal of medicine. 1997;337(10):688–98

⁶⁹ HIRSH J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest.2004;126(3 Suppl):188S–203S

⁷⁰ HIRSH J, Bauer K a, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):141S–159S

pacientes con función renal disminuida.⁷¹

En grandes ensayos controlados con el uso de heparina de bajo peso molecular, éstas se han utilizado ajustadas al peso sin límites máximos para pacientes obesos. Considerando que el volumen intravascular no guarda relación lineal con el peso corporal total, es posible que el uso de heparinas de bajo peso molecular, basado en el peso, puedan conducir a una sobredosificación. Así mismo el uso de dosis fijas en tromboprofilaxis en pacientes obesos podría dar lugar a una subdosificación. A pesar de lo anterior la actividad anti factor Xa no se incrementa de forma significativa cuando las heparinas de bajo peso molecular se administran en obesos basados en el peso corporal total. Lo anterior quedó evidenciado en un meta-análisis que también mostró que no hubo incrementos significativos en complicaciones hemorrágicas.

Debido a que la respuesta farmacocinética puede diferir entre las distintas heparinas de bajo peso molecular, en pacientes con función renal disminuida, principalmente con tasa de filtración glomerular (TFG) menor 30 ml/min/1.73 mt² no están claras las recomendaciones de las dosis en dichas poblaciones. Para la enoxaparina en general se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con TFG menor de 30ml/min/1.73/mt² ya que las dosis estándar se asocian a aumento del riesgo de sangrado, dado por una mayor actividad anti factor Xa.⁷² En cuanto a la dalteparina, ésta se acumula en pacientes con enfermedad renal con TFG menor de 30ml/min/mt², si opta por su uso se recomienda la monitorización de la actividad antiactor Xa. No se ha establecido esquemas de dosis debido a la amplia variación individual.

⁷¹ HIRSH J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest.2004;126(3 Suppl):188S–203S

⁷² LIM W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. Annals of internal medicine. 2006;144(9):673–84

Con la falta de más ensayos clínicos en las dos anteriores condiciones, las heparinas de bajo peso molecular en diferentes estudios han mostrado ser efectivas y seguras en la disminución de la incidencia del tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y muerte súbita). En el estudio PREVENT, que incluyó 3706 pacientes hospitalizados por condiciones médicas con moderado – alto riesgo de tromboembolismo venoso se comparó la administración de Dalteparina Vs placebo. La dosis de Dalteparina administrada de forma subcutánea fue de 5000 U en un tiempo de 14 días. Los resultados mostraron una disminución del riesgo absoluto del 2.19% y una reducción del riesgo relativo del 45% (IC 95%; 0.38- 0.8 p=0.005). Dicho beneficio de mantuvo por 90 días con una baja incidencia de sangrado mayor.⁷³

La efectividad de la enoxaparina también ha sido evaluada. El estudio MEDENOX evaluó la efectividad de la trombopprofilaxis de la enoxaparina en pacientes hospitalizados por patologías médicas. Fue un estudio aleatorizado doble-ciego, incluyó 1102 pacientes, los cuales fueron distribuidos a recibir enoxaparina a 40mg y 20mg y un tercer grupo, placebo. La incidencia de tromboembolismo en quienes recibieron 40 mg de enoxaparina subcutánea 1 vez al día fue 5.5% en comparación con el grupo que recibió placebo (14.9%), con un riesgo relativo de 0.37%; 97.6 (IC 0.22 – 0.63) p<0.0001. El beneficio se mantuvo durante 3 meses. No se observaron diferencias en la administración de 20mg subcutáneos de enoxaparina cuando se comparó con placebo, teniendo en cuenta que se excluyeron pacientes con creatinina superiores a 1.7 mg/dl.⁷⁴

⁷³ LEIZOROVICZ A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson C-G, Vaitkus PT, GoldhaberSZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*.2004;110(7):874–9

⁷⁴ SAMAMA MM. Enoxaparin Vs . Placebo For The Prevention Of Venous Thromboembolism In Acutely Ill Patients A Comparison Of Enoxaparin With Placebo For The Prevention Of Venous Thromboembolism In Acutely Ill Medical Patients. *The New England journal of medicine*. 1999;793–800

Los efectos adversos de las heparinas de bajo peso molecular son semejantes a los de la heparina no fraccionada, solo que éstos ocurren con menor frecuencia. Dentro de las principales reacciones adversas se encuentran las hemorragias, la trombocitopenia, reacciones alérgicas, reacciones locales en sitios de inyección, osteoporosis e hipercalcemia. Deben ajustarse las dosis en pacientes con enfermedad renal, dado el riesgo incrementado de efectos adversos en estos pacientes.⁷⁵

4.2.1.3 Fondaparinux. Es una molécula cuya estructura la constituye un pentasacárido sintético. Representa una nueva clase de agentes antitrombóticos con inhibición selectiva por el factor Xa de la coagulación, su peso molecular es de 1728 Daltons. Tiene características estructurales que le permiten unirse a la antitrombina, provocando en ésta cambios conformacionales que aumentan la afinidad por el factor Xa y que además evitan que se una a proteínas plasmáticas y tisulares.⁷⁶

El fondaparinux está compuesto por 3 unidades de D – glucosamina, separadas por una unidad de D- Acido glucorónico y una unidad de L – Acido Idurónico con grupos sulfonatos en posiciones clave.⁷⁷ Posterior a la aplicación de fondaparinux por vía subcutánea la biodisponibilidad es del 100%, lográndose niveles plasmáticos significativos a las dos horas, lo cual está en relación con su rápido inicio de actividad antitrombótica. En pacientes con función renal normal la vida media del fondaparinux es de 17 horas. Posterior a la administración en dosis repetidas puede detectarse en el plasma después de 3-4 días.⁷⁸ La principal vía de

⁷⁵ VEGA S J, Martínez R G, Goecke S H. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica ¿Es seguro su uso? Revista médica de Chile. 2010 Apr;138(4):487–95

⁷⁶ PETITOU M, Duchaussoy P, Herbert J-M, Duc G, El Hajji M, Branellec J-F, et al. The synthetic pentasaccharide fondaparinux: first in the class of antithrombotic agents that selectively inhibit coagulation factor Xa. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2002;28(4):393–402

⁷⁷ BAUER K a. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. American journal of health-system pharmacy. 2001 Nov 1;58 Suppl 2:S14–7

⁷⁸ BIJSTERVELD NR. Ability of Recombinant Factor VIIa to Reverse the Anticoagulant Effect of the Pentasaccharide Fondaparinux in HealthyVolunteers. Circulation. 2002;106(20):2550–4

eliminación es renal, de tal forma que es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con disminución de la tasa de filtración glomerular. No tiene metabolismo hepático por lo cual no interactúa con medicamentos que se metabolizan en el hígado, tampoco se han observado interacciones con warfarina cuando dichos medicamentos se administran simultáneamente; de forma similar se observa con aspirina. El fondaparinux no cruza la barrera placentaria.⁷⁹

El fondaparinux no interactúa con plaquetas ni con el factor 4 plaquetario, por lo cual la trombocitopenia no es un efecto esperado. A dosis profilácticas de 2.5 mg fondaparinux no prolonga el tiempo parcial de tromboplastina (TPT); no altera la función plaquetaria o la fibrinólisis. A dosis terapéuticas (7.5 – 10 mg) puede prolongar de forma leve el tiempo de protrombina. El fondaparinux ha mostrado ser eficaz y seguro en el manejo de diferentes patologías incluyendo tromboembolismo venoso, síndromes coronarios agudos y en la trombopprofilaxis de pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo venoso. Sus estudios iniciales incluyeron a pacientes con cirugías ortopédicas. El estudio ARTEMIS fue un estudio doble ciego aleatorizado en pacientes con diversas patologías médicas, incluyendo falla cardíaca, enfermedad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar crónica; enfermedades infecciosas que requirieron inmovilización por lo menos 4 días. La dosis administrada fue de 2.5 mg subcutáneo por 6 a 14 días. El desenlace a estudiar fue el tromboembolismo venoso. Se observó una disminución del riesgo relativo en un 46.7%, evidenciándose que fondaparinux es efectivo en la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con patología médica aguda.⁸⁰ Se recomienda una disminución del 50% de la dosis de fondaparinux en pacientes con enfermedad renal (Tasa de filtración glomerular 30 – 50 ml/min/mt2)

⁷⁹ DONAT F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clinical pharmacokinetics*. 2002;41 Suppl 2:1–9

⁸⁰ COHEN AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2006;332(7537):325–9

4.2.1.4 Warfarina. La warfarina al igual que los otros antagonistas de la Vitamina K son anticoagulantes usados en una variedad de condiciones clínicas. El efecto anticoagulante de la warfarina se realiza mediante la inhibición de los factores de la coagulación vitamina K dependientes, por la inhibición de la gammacarboxilación dependiente de vitamina K de los factores II, VII, IX, X, produciéndose formas inactivas biológicas e inmunológicamente de éstos.⁸¹ Inhibe además la carboxilación de las proteínas C y S, moléculas con propiedades anticoagulantes. Aun así el efecto neto es anticoagulante. El efecto de la warfarina se retrasa inicialmente hasta que los factores de la coagulación normales sean eliminados de la circulación, por lo cual el efecto máximo del medicamento solo se produce a las 36 – 72 horas después de la administración, teniendo en cuenta principalmente que la vida media del factor II es de 3 días aproximadamente.

La warfarina es el agente anti vitamina K más común, es altamente soluble en agua y se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal con un alta biodisponibilidad, alcanzándose máximas concentraciones a los 90 minutos posterior a su ingesta oral. Tiene una vida media de aproximadamente 36 – 42 horas y puede variar según su forma racémica; circula unida a proteínas plasmáticas principalmente a la albúmina y se acumula en el hígado. La forma S enantiómera es 2.7 – 3.8 más potente que la forma R y se metaboliza por la enzima CYP2C9 de citocromo P450. La forma R es menos potente y es metabolizada por dos enzimas del citocromo P450 1A2 y 3A4. La respuesta de la warfarina en relación a su dosis está influenciada por factores ambientales y genéticos, los cuales logran afectar la absorción de la molécula así como su farmacocinética y farmacodinámica.

El monitoreo de la terapia con warfarina se realiza con la medición del tiempo de protrombina (TP), el cual tiene relación con la disminución de tres factores

⁸¹ ANSELL J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):160S–198S

vitamina K dependientes (II, VII, X). En los primeros días de la terapia con warfarina el TP refleja principalmente la reducción del factor VII, cuya vida media es aproximadamente de 6 horas, posteriormente la disminución de los factores II y X, contribuyen a la prolongación del TP. No obstante debido a la potencial confusión en la interpretación del rango terapéutico, debido a las diferentes tromboplastinas tisulares usadas para la medición del TP la OMS propuso el uso del INR (International Normalized Ratio) con el propósito promover la estandarización del TP. El INR es la razón del TP obtenida mediante el análisis de una muestra dada usando tromboplastina de referencia de la OMS. En otros términos el INR es equivalente a la razón del TP utilizando tromboplastina de cerebro humano estandarizada conocida como reactivo de Manchester.⁸²

Interacciones. Las interacciones de la Warfarina pueden ser genéticas o ambientales. Entre las primeras se describen polimorfismo genéticos para las enzimas del citocromo P450 hepático 2C9, involucrado en el metabolismo de la warfarina y variaciones genéticas del complejo vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), el cual recicla la vitamina K y es necesario para la gamma carboxilación de los factores de la coagulación vitamina K dependientes.⁸³

Interacciones medicamentosas. Un gran número de medicamentos y sustancias tienen interacción con la warfarina afectando su farmacodinámica y farmacocinética, dichas interacciones pueden llevar a sobreanticoagulación o subanticoagulación o pueden independientemente del INR conllevar a fenómenos hemorrágicos. Los mecanismos pueden consistir en alteración de la función plaquetaria en caso de uso concomitante con clopidogrel o aspirina; alteración de la síntesis de Vitamina K en el tracto gastrointestinal como en el caso de uso de

⁸² HIRSH J, Poller L. The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. Archives of internal medicine. 1994;154(3):282–8

⁸³ ANSELL J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):160S–198S

antibióticos (macrólidos, norfloxacin, trimetoprim sulfametoxazol, fluconazol); sustancias que alteran el metabolismo (estatinas, amiodarona, rifampicina). Lesiones gastrointestinales, con el uso de AINES.⁸⁴ Se ha observado también interacciones con omeprazol e inhibidores de recaptación de serotonina.

La dieta también afecta la acción de la warfarina. El contenido de vitamina K en muchos alimentos especialmente en vegetales verdes logran en muchos casos producir cambios sustanciales en el INR. No están plenamente establecidas las cantidades de vegetales u otros alimentos para aminorar el impacto de la dieta en la acción de la warfarina ya que en muchos casos sin mayor evidencia solo se cuenta con las recomendaciones de expertos.⁸⁵ Aun con la disponibilidad de nuevos anticoagulantes con mejor perfil de seguridad, en la actualidad la warfarina sigue siendo indicada en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y en la prevención secundaria de la misma, además de su conocido uso en patologías cardiovasculares como la fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección disminuida y remplazos valvulares. Las guías de tromboprolifaxis de la ACCP no indican su uso en la tromboprolifaxis de paciente hospitalizados no quirúrgico.⁸⁶

Cuando está indicada se recomienda el uso de una dosis de carga de 10 mg oral al día los primeros dos días. Debido a su potencial efecto procoagulante por la disminución de la proteína C en las primeras 36 horas y a que el efecto antitrombótico pleno se alcanza cuando ha habido una reducción significativa del factor II se recomienda el uso simultáneo con heparina por 4 – 5 días. Se

⁸⁴ HOLBROOK AM, Pereira J a, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Archives of internal medicine. 2005;165(10):1095–106

⁸⁵ JOHNSON MA. Influence of vitamin K on anticoagulant therapy depends on vitamin K status and the source and chemical forms of vitamin K. Nutrition reviews. 2005;63(3):91–7

⁸⁶ KAHN SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl E a, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e195S–226S

recomienda una reducción a 5 mg oral en pacientes ancianos, con insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática, cirugía mayor recurrente o que están tomando medicamento que aumentan la biodisponibilidad de la warfarina.⁸⁷

En cuanto a sus efectos adversos el sangrado es el más importante y potencialmente letal teniendo en cuenta las múltiples interacciones de la warfarina, además de la sobredosificación accidental por parte de pacientes sin una adecuada educación al respecto del uso de anticoagulantes orales.⁸⁸ El riesgo de sangrado mayor en pacientes tratados con warfarina se relaciona con el grado de anticoagulación, así como la presencia de otros factores de riesgo para el sangrado. El sangrado mayor puede ocurrir aun con INR dentro de valores terapéuticos. Existen factores de riesgo que incrementan el riesgo de hemorragias como son: Pacientes mayores de 60 años, sexo femenino, neoplasias malignas, diabetes mellitus, hipertensión no controlada, enfermedad hepática, enfermedad renal crónica, antecedentes de hemorragia intracerebral, defectos de coagulación, consumo de estatinas, hemorragia previa por uso de warfarina.⁸⁹

La terapia de mantenimiento de la warfarina varía entre los pacientes entre rangos que van de menos de 2 a menos de 10 mg/día dependiendo de factores asociados como el estado nutricional del paciente, función hepática y renal; factores genéticos, interacciones medicamentosas. La meta del INR es 2 – 3 en tromboembolismo venoso y debe ser superior en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. El INR debe evaluarse con más frecuencia si existen factores que produzcan una respuesta impredecible.

⁸⁷ HOLBROOK A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, 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(2Suppl):e152S–84S

⁸⁸ WYSOWSKI D. W. Bleeding Complications With Warfarin Use. Arch Intern Med. 2007;167(13):1414–9

⁸⁹ FITZMAURICE D a, Blann AD, Lip GYH. Bleeding risks of antithrombotic therapy. BMJ (Clinical research ed.). 2002 Oct 12;325(7368):828–31. 84. Bauer KA. Coumarin-induced skin necrosis. Archives of dermatology. 1993;129(6):766–8

Existen muchos factores que se han relacionado con un incremento en el riesgo de sangrado con el uso de antagonistas de la vitamina K , entre los cuales se destacan: Edad, el riesgo es directamente proporcional a su aumento; sexo femenino, diabetes mellitus, presencia de enfermedad neoplásica, hipertensión no controlada; alcoholismo crónico; enfermedad hepática o renal; trastornos de coagulación; antecedentes de enfermedad cerebrovascular hemorrágica; presencia de lesiones sangrantes (sangrado gastrointestinal, úlcera péptica), uso de AINES; hemorragia previa con warfarina.⁹⁰ Otras complicaciones menos frecuentes que se han reportado con el uso de warfarina incluyen necrosis cutánea, embolismo por colesterol, reacciones alérgicas y calcificación vascular.⁹¹

4.2.1.5 Contraindicaciones para la trombopprofilaxis farmacológica. Dentro de las contraindicaciones absolutas de la trombopprofilaxis se encuentran el sangrado activo; punción lumbar, anestesia epidural- espinal en las 4 horas anteriores o si prevé que será dentro de las siguientes 12 horas; El uso simultáneo de los anticoagulantes que se sabe aumentan el riesgo de hemorragia por ejemplo, warfarina con INR >2. Existen contraindicaciones relativas como los trastornos de la coagulación adquiridos (por ejemplo, insuficiencia hepática aguda); lesiones mucosas (úlceras pépticas activas, bronquiectasias); enfermedad cerebrovascular (en las primeras 24 horas); Trombocitopenia (plaquetas menores de 75.000); Hipertensión sistólica no controlada, trombofilias sin tratamiento (por ejemplo hemofilia o la enfermedad de von Willebrand).⁹²

Duración de la trombopprofilaxis. El riesgo de tromboembolismo venoso persiste por 90 días posterior al egreso hospitalario y la hospitalización reciente es la

⁹⁰ Ibídem

⁹¹ MUÑOZ, Edison; Valencia, Óscar Jairo; Toro, Luis Guillermo; Correa, Luis Alfonso; Wolff , Juan Carlos. "Necrosis cutánea por warfarina". Acta Médica Colombiana 3 (2012): 138-141

⁹² DOBROMIRSKI M, Cohen AT. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. Blood. 2012;120(8):1562–9

mayor causa de tromboembolismo venoso en pacientes ambulatorios.⁹³ No existe consenso acerca de la extensión de la tromboprofilaxis en pacientes posterior al egreso hospitalario y en muchas ocasiones cuando se extiende depende de la percepción del riesgo del personal de salud tratante. La información que más se dispone de la extensión de la tromboprofilaxis ambulatoria proviene de estudios realizados en pacientes con patologías quirúrgicas, pero los datos son más limitados en pacientes con patologías médicas. En el estudio EXCLAIM (Extended Medical Prophylaxis in Acutely Ill Medical Patients) se comparó la administración de enoxaparina de 40mg subcutáneo 1 vez al día (2975 pacientes) con placebo (2988 pacientes) durante 1 mes. Después de una terapia inicial de 10 a 14 días en pacientes agudamente enfermos, prolongar la tromboprofilaxis redujo la incidencia del tromboembolismo venoso comparado con placebo (2.5% vs 4%, reducción del riesgo absoluto a favor de enoxaparina – 1.53% [IC 95.8% -2.54% - 0.52%]), observándose un incremento en los eventos de sangrado mayor (0.8% vs 0.3%). Se observó que el beneficio fue mayor en mujeres y pacientes mayores de 75 años.⁹⁴ Las actuales guías de la ACCP no recomiendan la extensión de la tromboprofilaxis posterior al egreso hospitalario.⁹⁵

4.3 MÉTODOS MECÁNICOS DE TROMBOPROFILAXIS

Los métodos mecánicos de tromboprofilaxis están indicados en pacientes con riesgo de hemorragias o en pacientes con lesiones sangrantes activas como úlcera péptica, hemorragia intracraneal. Los métodos de compresión mecánica incluyen las medias de compresión gradual y los dispositivos de compresión

⁹³ SPENCER F a, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Archives of internal medicine*.2007;167(14):1471–5

⁹⁴ HULL RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama M-M, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2010;153(1):8–18

⁹⁵ KAHN SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl E a, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–226S

neumática intermitente. Estos dispositivos disminuyen la estasis venosa, factor conocido para tromboembolismo venoso; Incrementan además la velocidad y el volumen de flujo sanguíneo en el sistema venoso profundo. La principal ventaja de dichos métodos es que no causan sangrado.⁹⁶

4.3.1 Medias elásticas compresivas graduadas. No existe evidencia contundente que demuestre la eficacia de las medias de compresión graduadas en la prevención de la trombosis venosa profunda debido a la falta de ensayos clínicos. Según una revisión sistemática de Cochrane el uso de medias de compresión graduada disminuye el riesgo de trombosis venosa profunda cuando se comparan con el grupo control. Los autores de la revisión concluyen que las medias compresivas muestran efectividad en la disminución del riesgo de trombosis venosa profunda en miembros inferiores en pacientes hospitalizados,⁹⁷ aunque los estudios son controversiales ya que en otros ensayos clínicos no se ha logrado demostrar su beneficio, tal como quedó evidenciado en un estudio con pacientes con secuelas de enfermedad cerebrovascular.⁹⁸ El uso de medias compresivas aumenta el riesgo de lesiones cutáneas como úlceras

4.3.2 Compresión neumática intermitente (CPI). Los dispositivos de compresión intermitente funcionan a mediante de una bomba que proporciona ciclos intermitentes de aire comprimido, produciendo una compresión de 35 a 40 mmHg por 10 segundos durante cada minuto. Este método teóricamente previene la trombosis venosa profunda, aumentando el flujo sanguíneo en el sistema venoso profundo, evitando la estasis venosa. También se ha observado la reducción del

⁹⁶ *Ibidem*

⁹⁷ AMARAGIRI S, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(7).

⁹⁸ DENNIS M, Sandercock P a G, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-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(9679):1958–65

inhibidor del plasminógeno lo cual promueve la actividad fibrinolítica endógena.⁹⁹ Han sido pocos los estudios con dispositivos de compresión neumática intermitente y los datos obtenidos a la fecha derivan de estudios con población de pacientes quirúrgicos, en quienes el efecto de dichos dispositivos podría ser diferente que en paciente médicos. Un meta-análisis reciente evaluó si la compresión neumática intermitente (CPI) de los miembros inferiores fue eficaz en la reducción de la enfermedad tromboembólica venosa y si la combinación de la trombopprofilaxis farmacológica con CPI aumentaría su eficacia, los resultados mostraron que la CPI fue más eficaz que el no uso de CPI en la reducción venosa profunda trombosis (7,3% frente a 16,7%; reducción del riesgo absoluto, 9,4%; 95% intervalo de confianza [IC], 07.09 a 10.09; riesgo relativo, 0,43; IC 95%, 0,36-0,52; P <0,01; I² = 34%) y la embolia pulmonar (1,2% versus 2,8%; reducción del riesgo absoluto, 1,6%; IC 95%, 0,9-2,3; riesgo relativo, 0,48; IC 95%, 0,33-0,69; P <0,01; I² = 0%). La CPI también fue más eficaz que las medias de elásticas en la reducción en eventos tromboembólicos y parecían ser tan efectiva como la farmacológica trombopprofilaxis pero con un menor riesgo de sangrado (riesgo relativo, 0,41; 95% CI, 0,25 a 0,65; P <0,01; I² = 0%).¹⁰⁰

La compresión neumática intermitente es una alternativa para la prevención de la trombosis venosa profunda en quienes la anticoagulación está contraindicada. No hay datos acerca de las complicaciones en piel por el uso de estos dispositivos pero podrían ser similares al uso de medias compresivas.

En una revisión sistemática la compresión neumática intermitente mostró ser relativamente más efectiva que las medias de compresión graduada, aunque debido a la falta de más ensayos clínicos se recomienda tomar con cautela dichos

⁹⁹ MORRIS RJ, Woodcock JP. Intermittent pneumatic compression or graduated compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis? A systematic review of direct clinical comparisons. *Annals of surgery*. 2010;251(3):393–6

¹⁰⁰ KWOK M. Ho and Jen Aik Tan. Stratified Meta-Analysis of Intermittent c Compression of the Lower Limbs to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients. *Circulation*. 2013;128:1003-1020

resultados.¹⁰¹

Las guías de tromboprofilaxis de la ACCP 2012 recomiendan en pacientes con patología médica, el uso de medias compresivas graduadas o dispositivos de compresión neumática en pacientes con riesgo de tromboembolismo venoso en quienes está contraindicada la tromboprofilaxis farmacológicas por riesgo de sangrado.¹⁰²

4.4 NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

En las últimas 2 décadas la heparina de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada ha constituido el arsenal farmacológico más usado tanto en la anticoagulación profiláctica como terapéutica en muchos pacientes. Aunque los inhibidores directos de la trombina como bivalirudina, lepirudina y desirudina ofrecen ciertas ventajas sobre la heparina no fraccionada requieren la administración parenteral y son más costosas que los antagonistas de la vitamina K como la warfarina, que aunque a pesar de sus desventajas en cuanto a su biodisponibilidad, numerosas interacciones dietarias y medicamentosas es la única opción para muchos pacientes que necesitan anticoagulación crónica.¹⁰³

Recientemente están disponibles nuevas moléculas anticoagulantes con un mejor perfil de seguridad y por lo menos sin menor eficacia que los fármacos tradicionales, entre estas se encuentran dabigatran, apixaban y rivaroxaban.

¹⁰¹ MORRIS RJ, Woodcock JP. Intermittent pneumatic compression or graduated compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis? A systematic review of direct clinical comparisons. *Annals of surgery*. 2010;251(3):393–6

¹⁰² KAHN SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl E a, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–226S

¹⁰³ GARCIA D, Libby E, Crowther M a. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115(1):15–20

4.4.1 Rivaroxaban. Es un fármaco que inhibe directamente al factor Xa, alcanzando niveles plasmáticos a las tres horas aproximadamente desde su ingesta oral, con una vida media de 4 a 9 horas y más de 12 horas en pacientes mayores de 75 años. Su absorción no se ve afectada por las comidas, la biodisponibilidad es del 80%. Cerca del 66% de excreta por vía renal por lo cual no debe administrarse cuando la TFG < 30 ml/min/mt².¹⁰⁴

La mayoría de los estudios o por lo menos los iniciales de esta molécula se han realizado en la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes que han sido sometidos a cirugías de artroplastia de cadera y rodilla más que en pacientes con patologías médicas. Un estudio que comparó rivaroxaban vs enoxaparina posterior a la artroplastia de rodilla en el cual el desenlace a estudiar era cualquier forma de tromboembolismo, éste se presentó en 18 (1.1%) de 1595 pacientes que recibieron rivaroxaban 10 mg oral al día y en 58 (3.7%) de 1558 pacientes que recibieron enoxaparina 40 mg subcutáneos al día, con una reducción del riesgo absoluto de 2.6% (IC 95% 1.5 – 3.7 p < 0.001) observándose un perfil de seguridad similar en ambos medicamentos.¹⁰⁵

Además de la tromboprolifaxis perioperatoria ensayos clínicos han llevado a que rivaroxaban se haya aprobado como tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y la fibrilación auricular no valvular.

En un estudio de 4832 pacientes con tromboembolismo pulmonar sintomático se comparó la administración de rivaroxaban (15 mg 2 veces/día durante 3 semanas seguidos de 20 mg 1 vez al día) con la terapia estándar, consistente en

¹⁰⁴ LANG D, Freudenberger C, Weinz C. In vitro metabolism of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in liver microsomes and hepatocytes of rats, dogs, and humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2009;37(5):1046–55

¹⁰⁵ HUISMAN M V, Ph D, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(26):2765–75

enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas seguida de warfarina con INR entre 2 – 3. No se observó diferencias en la incidencia del tromboembolismo recurrente (2.1 vs 1.8 HR 1.12 IC 95% 0.75 – 1.68) con menos riesgo de sangrado mayor en el grupo de rivaroxaban.¹⁰⁶

Rivaroxaban también está aprobado para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con fibrilación auricular no valvular. En el estudio ROCKET, el cual incluyó 14264 pacientes con fibrilación auricular no valvular con riesgo de enfermedad cerebrovascular 7131 pacientes recibieron rivaroxaban y 7133 terapia con dosis ajustada de warfarina. Se observó que rivaroxaban no era inferior a warfarina en la prevención de la enfermedad cerebro vascular o embolismo sistémico.¹⁰⁷

4.4.2 Dabigatran. El dabigatran exilato actúa mediante la inhibición tanto de la trombina libre como la unida al coagulo, es un profármaco que se activa rápidamente después de su ingestión oral y su procesamiento hepático, con concentraciones pico plasmáticas las 1.5 horas y con una biodisponibilidad del 7.2%. Su vida media es de 14- 17 horas y su excreción principal es por heces.¹⁰⁸ La eliminación del dabigatran después de su activación hepática se hace principalmente por vía renal.

El dabigatran se encuentra aprobado para la prevención y el tratamiento de eventos tromboembólicos en varias situaciones: Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con artroplastias de cadera y rodilla, prevención de la

¹⁰⁶ BULLER HR, Prins MH, Lensin AW a, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. The New England journal of medicine. 2012 Apr 5;366(14):1287–97

¹⁰⁷ HACKE W, Ph D, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. The New England journal of medicine. 2011;365(10):883–91

¹⁰⁸ VAN RYN J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor:interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thrombosis and haemostasis. 2010;103(6):1116–27

enfermedad cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Un meta – análisis realizado para evaluar la eficacia y seguridad de dabigatran concluye que a dosis de 220 mg oral al día no fue inferior a la enoxaparina 40 mg subcutáneo/día en la profilaxis para tromboembolismo venoso en pacientes con artroplastia de cadera y rodilla.¹⁰⁹ Dabigatran también ha mostrado no ser inferior a warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular a dosis de 110 mg cada 12 horas por vía oral. Son menores las tasas de sangrados mayor comparado con los pacientes que toman warfarina. El riesgo se iguala cuando se usan dosis de 150 mg.¹¹⁰

Antes de iniciarse la terapia con dabigatran debe estimarse la tasa de filtrado glomerular ya que el uso del medicamento está contraindicado cuando la TFG es menor de 30 ml/min /mt 2 y debe ser usado con precaución en pacientes mayores de 80 años.

4.4.3 Apixaban. Es un inhibidor directo del factor Xa, tanto dentro como fuera del complejo protrombinasa. Su biodisponibilidad es más del 50% y alcanza concentraciones pico en el plasma a las 3 - 4 horas. Su vida media es de 10- 24 horas luego de repetidas dosis, el 25% de su eliminación es renal y el 75% presenta metabolismo hepático. No induce o inhibe enzimas CYP por lo cual es baja la probabilidad de interacciones medicamentosas. El apixaban puede ser usado en forma segura en pacientes con alteraciones renales moderadas.¹¹¹ En la actualidad son dos las indicaciones para el usos de apixaban: Prevención del tromboembolismo en fibrilación auricular no valvular y para la profilaxis antitrombótica en paciente quienes ha sido sometidos a cirugías de cadera y rodilla. No se recomienda el uso de apixaban en pacientes con tasa de filtrado

¹⁰⁹ WOLOWACZ SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(1):77–85

¹¹⁰ EIKELBOOM J, Oldgren J, Ph D, Parekh A, Pogue J, Sc M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139–51

¹¹¹ GARCIA D, Libby E, Crowther M a. The new oral anticoagulants. *Blood*.2010;115(1):15–20

glomerular menores a 15 ml/min /mt².

Los nuevos anticoagulantes inhibidores directos de la trombina han probado su eficacia y seguridad en pacientes que han sido sometidos a cirugías ortopédicas y recientemente se ha aprobado su uso para pacientes con fibrilación auricular y tromboembolismo venoso. Las guías de la ACCP no indican el uso de estas moléculas en la tromboprolifaxis de pacientes hospitalizados con patologías médicas. Aún faltan más ensayos clínicos que soporten el uso de estas fármacos para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con patología no quirúrgicas.

4.5 VALORACIÓN DEL RIESGO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Los pacientes con patologías médicas generalmente pueden ser clasificados en escalas de riesgo para tromboembolismo venoso teniendo en cuenta la presencia de comorbilidades o patologías de base. Con bases en dichas condiciones se han establecidos escalas para medidas de valoración del riesgo. La escala de predicción de Padua tiene en cuenta 11 parámetros a los cuales se han asignado puntuaciones específicas que sumados establecen un riesgo para determinado paciente, Considerándose un riesgo alto aquellos con puntuación igual o mayor a 4 puntos.¹¹²(100) Las variables que considera la escala y su respectiva puntuación son:

- Cáncer activo 3.0
- Tromboembolismo venoso previo 3.0
- Inmovilidad prolongada 3.0
- Condición trombofílica conocida 3.0

¹¹² BARBAR S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari a, Brandolin B, Perlati M, et al. Arisk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2010;8(11):2450–7

- Cirugía o trauma reciente (< 1 mes) 2
- Edad > 70 años 1
- Falla cardíaca y/o respiratoria 1
- Infarto agudo de miocardio o ECV isquémico 1
- Infección aguda o trastorno reumatológico 1
- Obesidad (IMC > 30) 1
- Terapia remplazo hormonal 1

La escala de riesgo IMPROVE se diseñó basada en el estudio de una población de 15.156 pacientes con patologías médica, observándose tasas de tromboembolismo venoso a los 3 meses de seguimiento de 0.4 – 0.5 % si no se documentaba ningún factor de riesgo y tasas de 8 – 11% en aquellos pacientes con riesgo alta según escala. Los parámetros de la escala de riesgo IMPROVE incluyen los siguientes parámetros con sus respectivos puntajes:

- Tromboembolismo previo 3.0
- Parálisis de miembros inferiores 2.0
- Trombofilia conocida 2.0
- Cáncer activo (tratado o no) últimos 6 meses 2.0
- Inmovilización > 7 días 1.0
- Estancia en UCI 1.0
- Edad > 60 años 1.0

La terapia tromboprolifáctica farmacológica no está exenta de complicaciones principalmente de tipo hemorrágicas que en muchos casos son causa de morbi – mortalidad en pacientes hospitalizados con patologías médicas. Lo anterior hace que al clínico en muchas ocasiones le sea difícil evaluar los riesgos y beneficios de la tromboprolifaxis. Las escalas actuales para establecer el riesgo de sangrado como el HAS – BLED o el índice de riesgo HEMORR2HAGES solo están

validadas para pacientes ambulatorios que toman anticoagulantes orales.¹¹³ El análisis retrospectivo del estudio IMPROVE en una población de 15156 pacientes con patologías de manejo médico identificó y estableció los factores de riesgo que estaban más relacionados con el riesgo de sangrados al momento del ingreso al hospital en pacientes agudamente enfermos por patologías médicas. De dicho análisis surgió la escala de riesgo IMPROVE, escala que aún no ha sido validada.¹¹⁴ El panel de la ACCP considera que los pacientes hospitalizados por patología médica tienen un alto riesgo de sangrado si tienen múltiples factores de riesgo o tienen al menos uno de los 3 factores de riesgo que la escala de riesgo IMPROVE asocia fuertemente al riesgo de sangrado como son: úlcera gastroduodenal activa; sangrado en los últimos 3 meses previos a la admisión y un conteo de plaquetas menor de 50.000/mm³.¹¹⁵

La escala de riesgo IMPROVE para sangrado incluye los siguientes factores de riesgo con su respectiva puntuación:

- Falla renal TFG 30 – 59 Vs ≥ 60 ml/min/mt² 1.0
- Sexo masculino vs Femenino 1.0
- Edad 40 – 84 años vs < 40 años 1.5
- Cáncer activo 2.0
- Enfermedad reumatológica 2.0
- Catéter venoso central 2.0
- UCI/UCC 2.5

¹¹³ GAGE BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American heart journal*. 2006;151(3):713–9

¹¹⁴ DECOUSUS H, Tapson VF, Bergmann J-F, Chong BH, Froehlich JB, KakkarAK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139(1):69–79

¹¹⁵ KAHN SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl E a, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–226S

- Falla renal severa < 30 ml vs \geq 60 ml/min/mt2 2.5
- Falla hepática (INR > 1.5) 2.5
- Edad > 85 años vs < 40 años 3.5
- Conteo de plaquetas < 50.000/ml 4.0
- Sangrado 3 meses previos a admisión 4.0
- Úlcera gastroduodenal activa 4.5

Una puntuación > 7 se asocia con un riesgo exponencial más alto de sangrado. En el estudio IMPROVE más de la mitad de todos los sangrados mayores y en más de un tercio de cualquier sangrado (mayor o no mayor pero clínicamente significativo) ocurrieron en el 10% de los pacientes agudamente enfermos quienes tenían una puntuación de riesgo de sangrado > de 7 puntos. El sangrado mayor o cualquier tipo de sangrado fue infrecuente con una puntuación < 7.¹¹⁶

La American College of Chest Physicians ACCP ha establecido guías y recomendaciones de práctica clínica basadas en la evidencia para la terapia antitrombótica y prevención de trombosis en diferentes poblaciones de pacientes, entre éstas, pacientes hospitalizados por patologías médicas. (Tabla 1) En su novena edición del año 2012, recomienda la tromboprofilaxis farmacológica con heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux para pacientes con puntaje de Padua mayor o igual 4 puntos en quienes no tengan contraindicaciones y tromboprofilaxis con medidas no farmacológicas como son las medias de compresión gradual y la compresión neumática intermitente, cuando exista riesgo de sangrado en el pacientes.

¹¹⁶ DECOUSUS H, Tapson VF, Bergmann J-F, Chong BH, Froehlich JB, KakkarAK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest. 2011;139(1):69–79

Tabla 1. Recomendaciones de práctica clínica de la American College of Chest Physicians - ACCP

Recomendaciones	Nivel de evidencia
Pacientes no quirúrgicos hospitalizados por enfermedad aguda en riesgo aumentado de trombosis, se recomienda trombo profilaxis con dosis bajas HBPM. Dosis bajas de heparina no fraccionada dos o tres veces al día o Fondaparinux	Grado 1B
Pacientes no quirúrgicos hospitalizados por enfermedad aguda con bajo riesgo de trombosis no se recomienda el uso profilaxis farmacológica o mecánica	Grado 1B
Para pacientes no quirúrgicos hospitalizados por enfermedad aguda que están sangrando o con alto riesgo desangrado no se recomienda tromboprofilaxis farmacológica	Grado 1B
Para pacientes no quirúrgicos hospitalizados por enfermedad con mayor riesgo de trombosis que estén sangrando o con alto riesgo de hemorragia mayor se sugiere la tromboprofilaxis mecánica con medias de compresión graduada * o compresión neumática intermitente (IPC) ** en lugar de tromboprofilaxis farmacológica. Cuando el riesgo de sangrado mayor disminuya pero persista el riesgo de TEV se recomienda el uso tromboprofilaxis farmacológica	* Grado 2C ** Grado 2C ***Grado 2B

Fuente: Practice Guidelines Chest Physicians Evidence-Based Clinical Thrombosis 9th ed: American College antithrombotic Terapy and Prevention of Prevention of VTE in no Surgical Patients

El uso de una adecuada profilaxis anticoagulante está significativamente asociada a un riesgo reducido de tromboembolismo venoso clínico comparado con el no uso de ningún método.¹¹⁷

¹¹⁷ WANG L, Sengupta N, Baser O. Risk of venous thromboembolism and benefits of prophylaxis use in hospitalized medically ill US patients up to 180days post-hospital discharge. Thrombosis journal. BioMed Central Ltd;2011;9(1):15

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional de corte transversal.

5.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de Santander por causas médicas en el servicio de medicina interna.

5.3 VARIABLE DEPENDIENTE O DESENLACE:

Uso o no de tromboprofilaxis.

5.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para realizar el tamaño de muestra se tuvo en cuenta un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5% y dado que no se tenía muy preciso el hallazgo de la prevalencia de riesgo de trombo embolismo pulmonar y que además no se tenía la precisión en cuanto prevalencia de uso de tromboprofilaxis adecuada, se decidió tomar una heterogeneidad del 50%.

5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes hospitalizados por patologías de tratamiento médico, definidas como enfermedades no quirúrgicas que se encontraran hospitalizados en el servicio de medicina interna por lo menos 72 horas.
- Edad mayor a 40 años.
- Existencia de familiares o personas que logren aportar información a la encuesta.

5.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes cuya causa de hospitalización hubieran sido por patologías de manejo quirúrgico.
- Pacientes que recibieran dosis de anticoagulación con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, warfarina o nuevos anticoagulantes orales.
- Pacientes con condiciones hemorrágicas al ingreso de su hospitalización.
- Pacientes que hubieran rechazado ser incluidos en la investigación.

5.7 PROCESO DE CAPTACIÓN DE PACIENTES

Se capacitó a 2 estudiantes certificados en la “Protección de los participantes humanos en la investigación”, quienes fueron además del investigador principal los encargados del diligenciamiento de las encuestas en los servicios de Medicina Interna, se entrenaron para determinar peso y estatura de los pacientes con técnicas que minimizaran el riesgo de caídas.

De los pacientes que ingresaban a los servicios se revisaban sus historias clínicas de ingreso digitalizadas en Dinámica Gerencial, software aprobado en HUS para registro de historias clínicas. Para la selección de los pacientes se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Para el registro de los datos, se obtuvo el instrumento utilizado en el estudio original ENDORSE y con autorización del autor se adaptó para solo registrar información de pacientes con condiciones médicas. Cada encuesta tuvo un código consistente en las iniciales del encuestador con un número consecutivo.

Las encuestas fueron realizadas a partir de las primeras 72 horas del ingreso del paciente al servicio de hospitalización. Se solicitó consentimiento informado escrito al paciente y/o familiar en formato diseñado y aprobado por el comité de

ética. Cuando no fue posible obtener información del propio paciente se encuestó al familiar.

Se tomaron los datos sociodemográficos y se revisaron los diagnósticos que motivaron la hospitalización del paciente. Se consultaron el plan de órdenes escritas por el médico tratante al tercer día de la hospitalización y se revisaron resultados de conteo de plaquetas, creatinina e INR.

Las encuestas fueron revisadas por el investigador principal y todos los datos se registraron en una base de datos de Excel, cuando se recolectaron 61 pacientes se realizó prueba piloto cuyos resultados fueron publicados en modalidad de póster electrónico en el XXIII Congreso Colombiano de Medicina Interna de 2014

5.8 DEFINICIÓN Y CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 2. Definición y categorización de las variables

Nombre de la variable (unidad de medida)	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Valores límites(códigos)
Servicio de Hospitalización	Variable cualitativa nominal	Ubicación del paciente en el HUS durante la hospitalización	Urgencias: 1 Sala Mujeres: 2 Sala Hombres: 3 Hematología: 4
Edad (años)	Cuantitativa, discreta, independiente	Se medirá a partir de la fecha de nacimiento del paciente	40 a 99 años

Nombre de la variable (unidad de medida)	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Valores límites(códigos)
Género (femenino, masculino)	Cualitativa, nominal, independiente	Se tomará información de hoja de ingreso	Femenino: 1 Masculino: 2
Cáncer	Variable cualitativa dicotómica Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3
Tromboembolismo venoso previo	Variable cualitativa Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3
Inmovilidad prolongada > 3 días	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3
Trombofilia	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3
Insuficiencia venosa	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3
Embarazo previo (3 meses)	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3

Nombre de la variable (unidad de medida)	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Valores límites(códigos)
Insuficiencia cardíaca crónica	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar, revisión de historia clínica de la hospitalización	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3
Terapia remplazo hormonal	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3
Infarto agudo de miocardio	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3
Enfermedad cerebrovascular	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar, revisión de historia clínica de la hospitalización	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3
Enfermedad reumatológica	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar, revisión de historia clínica de la hospitalización	Si: 1 No: 2 No Sabe: 3
Enfermedad Neurológica	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2

Nombre de la variable (unidad de medida)	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Valores límites(códigos)
Enfermedad renal	Variable cualitativa nominal Politómica	Aplicación de fórmula CKD-EPI para estimar tasa de filtración glomerular	Si: 1 No: 2
Enfermedad endocrino/metabólica	Variable cualitativa nominal Politómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Enfermedad gastrointestinal/ Hepatobiliar	Variable cualitativa nominal Politómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Cirugía reciente	Variable cualitativa nominal Politómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2
Tasa de filtración glomerular	Cuantitativa, continua	Aplicación de fórmula CKD-EPI	0 – 150 ml/min/mt2 superficie corporal
Conteo de plaquetas	Cuantitativa, discreta,	Revisión de resultados de laboratorio en software. Dinámica gerencial del HUS	0 – 1.000.000
Sangrado al momento de hospitalización	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2

Nombre de la variable (unidad de medida)	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Valores límites(códigos)
Uso de AINES	Variable cualitativa nominal dicotómica	Interrogatorio a paciente o familiar	Si: 1 No: 2
Hemorragia intracraneal	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Falla hepática INR >1.5	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de resultados de laboratorio en software. Dinámica gerencial del HUS	Si: 1 No: 2
Uso de aspirina al ingreso	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Creatinina sérica	Cuantitativa, continua	Revisión de resultados de laboratorio en software. Dinámica gerencial del HUS	0 – 20 mg/dl
Uso de catéter venoso central	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización y durante entrevista	Si: 1 No: 2
Ventilación mecánica	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización y durante entrevista	Si: 1 No: 2

Nombre de la variable (unidad de medida)	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Valores límites(códigos)
Enfermedades hematológicas	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Enfermedad respiratoria aguda no infecciosa	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Infección pulmonar	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Infección no respiratoria	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Inmovilización completa	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización y durante entrevista a paciente	Si: 1 No: 2
Terapia para cáncer (Quimioterapia u Hormonal)	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Trombocitopenia inducida por heparina	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2

Nombre de la variable (unidad de medida)	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Valores límites(códigos)
Úlcera gastroduodenal activa	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Uso de tromboprofilaxis	Variable cualitativa nominal dicotómica	Revisión de órdenes médicas en historia clínica electrónica de la hospitalización	Si: 1 No: 2
Tipo de tromboprofilaxis	Variable cualitativa nominal politómica	Revisión de órdenes médicas en historia clínica electrónica de la hospitalización	Enoxaparina: 1 Dalteparina: 2 Nadroparina: 3 Heparina no fraccionada: 4 Fondaparinux: 5 Medias elásticas compresivas: 6 Bombas de compresión intermitente: 7
Diagnóstico de la hospitalización	Variable cualitativa nominal	Revisión de clínica electrónica de la hospitalización	Diagnóstico y código CIE 10
Riesgo de tromboembolia venosa	Variable cualitativa nominal dicotómica	Aplicación de escala de Padua	Puntaje \geq 4: SI Puntaje $<$ 4: NO

Nombre de la variable (unidad de medida)	Tipo de variable	Definición operacional de la variable para el estudio	Valores límites(códigos)
Riesgo de sangrado	Variable cualitativa nominal dicotómica	Aplicación de escala de IMPROVE	Puntaje ≥ 7 : SI Puntaje < 7 : NO

5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para este estudio con fines descriptivos, se expresaron los datos demográficos y clínicos como proporciones si se trataban de datos categóricos, las variables continuas se expresaron como mediana si su distribución no era normal y como media (desviación estándar) cuando su distribución era normal. Cuando fue necesario se aplicó prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher. Para el procesamiento y análisis de las variables se utilizó el paquete estadístico STATA 11.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo ha sido formulado de acuerdo con la reglamentación ética vigente (Declaración de Helsinki/ Reporte Belmont/ Pautas CIOMS y Resolución 8430 de 1993). Concordante con la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia, por ser un estudio de carácter observacional, sin intervención no hubo riesgos, dado que no se realizó ningún tipo de manipulación en las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales en la población del estudio. La participación de los pacientes en este proyecto fue voluntaria y en ningún momento se ejerció presión sobre esta (estímulos económicos o de otra índole).

Este protocolo fue sometido a evaluación por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander dándose aval al mismo y aprobación a su consentimiento informado escrito en acta No 15 en junio 13 de 2014.

El investigador se comprometió con la confidencialidad de la información recolectada a través de la codificación de la identidad de los participantes.

7. DIFUSIÓN Y APORTES

Comunidad académica – Hospitalaria

- Conocimiento de la frecuencia de adherencia a protocolo de la ACCP en el HUS.
- Socialización de resultados ante la comunidad académica y Hospitalaria
- Divulgación de conocimiento con publicación de resultados en Congreso y / revista indexada.
- Fomento de actividad investigativa en estudiantes.
- Sensibilización del personal de salud tratante en la importancia de una oportuna y adecuada tromboprofilaxis.
- Bases para elaboración de probables guías de tromboprofilaxis del HUS.

8. RESULTADOS

La recolección de los pacientes inició en Octubre de 2013 y concluyó en Noviembre de 2014, en total se reclutaron 233 pacientes en los servicios de hospitalización de medicina interna del Hospital Universitario de Santander. La mayoría de los pacientes se recogieron del servicio de urgencias (Ver otras variables sociodemográficas en Tabla 3). De los 233 pacientes 104 fueron de género femenino (44.6%) y 129 de género masculino (55.36%).

De la muestra recogida el 66% (154 pacientes) de los pacientes se encontraban en riesgo de tromboembolismo venosos con un puntaje en la escala de riesgo de Padua ≥ 4 . (Tabla 4)

Al momento de la hospitalización y establecer factores de riesgo previo al ingreso un porcentaje significativo tenían antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad, inmovilización prolongada, insuficiencia venosa e insuficiencia cardíaca congestiva, otras condiciones previas a la hospitalización se describen en la tabla 5. Al ingreso las condiciones médicas identificadas con más frecuencia fueron las enfermedades endocrino/metabólicas (40%), enfermedad renal (30%), infecciones

Tabla 3. Características sociodemográficas.

Servicio de Hospitalización	Frecuencia	Porcentaje
	Frecuencia	Porcentaje
Sala de Hombres	74	31.76
Sala de Mujeres	54	23.18
Urgencias	96	41.20
Hematología	9	3.86
Total	233	100.00

SEXO	Frecuencia	Porcentaje		
FEMENINO	104	44.64		
MASCULINO	129	55.36		
Total	233	100.00		
Grupo de edad (años)				
< 60	94	40.34		
60-74	76	32.62		
> 75	63	27.04		
Total	233	100.00		
GRUPOS IMC				
< 18,5	32	13.73		
Normal	116	49.79		
Sobrepeso	62	26.61		
Obesidad	23	9.87		
Total	233	100.00		
	Promedio	Std. Dev.	Min.	Max.
EDAD	64.8	13.1	40	96
PESO (KG)	62.9	13.6	38	103
TALLA (mts.)	1.63	0.0845	1.4	1.9
IMC	24	4.5	1.38	3.82

IMC. Índice de masa corporal. Kg. Kilogramos. Mts. Metros

Tabla 4. Puntaje de escala de Padua.

	Frecuencia	Porcentaje
≥ 4	154	66.06
< 4	79	33.94
Total	233	100.00

Tabla 5. Condiciones médicas antes de la Hospitalización.

	Padua ≥ 4		Padua < 4		Total	
	No 154		No 79		No 233	
Variable	n.	%	n	%	n	%
Tromboembolismo venoso previo	4	(2,5)	1	(1,2)	5	(2,1)
EPOC	49	(31,8)	16	(20,2)	65	(27,8)
Obesidad	30	(19,4)	8	(10,1)	38	(16,3)
Trombofilia	1	(0,6)	1	(1,2)	2	(0,8)
Inmovilización prolongada	43	(27,9)	7	(8,8)	50	(21,4)
Uso de anticonceptivos	2	(1,2)	0	(0)	2	(0,8)
Insuficiencia venosa	27	(17,5)	12	(15,8)	39	(16,7)
Embarazo previo (3 meses)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Insuficiencia cardíaca congestiva	34	(22,0)	15	(18,9)	49	(21,0)
Terapia de remplazo hormonal	1	(0,6)	0	(0)	1	(0,4)
Cáncer	27	(17,5)	8	(10,1)	35	(15,0)
Infarto Agudo Miocardio	7	(4,5)	6	(7,5)	13	(5,5)
Enfermedad Cerebrovascular	24	(15,8)	1	(1,2)	25	(10,7)
Enfermedad reumatológica	8	(5,1)	6	(7,5)	14	(6,0)

No respiratorias (35.6%), enfermedades cardiovasculares (23,6%), infección pulmonar (21,4%), enfermedad cerebrovascular isquémica (13,7%). En la tabla 6 se resumen otras condiciones.

Tabla 6. Condiciones médicas al momento de la hospitalización.

	Padua \geq 4		Padua < 4		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
	No 154		No 79		No 233	
Falla cardíaca aguda (NYHA clase III o IV)	15	(9,7)	6	(7,5)	21	(9,0)
Enfermedad cerebrovascular isquémica	32	(20,7)	0	(0)	32	(13,7)
Enfermedad cerebrovascular hemorrágica	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Otras enfermedades Cardiovasculares	43	(27,9)	12	(15,1)	55	(23,6)
Enfermedades hematológicas	27	(17,5)	16	(20,2)	43	(18,4)
Enfermedad respiratoria no infecciosa	12	(7,7)	5	(6,3)	17	(7,2)
Infección pulmonar	37	(24,0)	13	(16,4)	50	(21,4)
Infección no respiratoria	55	(35,7)	28	(35,4)	83	(35,6)
Enfermedad reumatológica	6	(3,8)	3	(3,7)	9	(3,8)
Enfermedad neurológica	27	(17,5)	5	(6,3)	32	(13,7)
Enfermedad renal	47	(30,5)	23	(29,1)	70	(30,0)
Enfermedad endocrino/metabólica	64	(41,5)	30	(37,9)	94	(40,3)
Enfermedad hepato/biliar	13	(8,4)	8	(10,1)	21	(9,0)

Se encontraron factores de riesgo para tromboembolismo venoso durante la hospitalización, la inmovilidad prolongada fue uno de los factores más importantes y más frecuentes, encontrándose en el 48,9% de la muestra total y en el 69,4% de los pacientes con puntaje de Padua ≥ 4 , otros factores de riesgo se describen en la tabla 7.

Al determinar la frecuencia de trombopprofilaxis adecuada de acuerdo a las recomendaciones de las guías de la ACCP 2012 esta fue del 79,8% (123 pacientes, IC 95% 72.6 - 85.8%) de la población a riesgo, quienes recibieron algún método de trombopprofilaxis, con un índice de adherencia a la guía de 0.79. Entre los pacientes con puntaje en escala de Padua $<$ se encontró que el 73,4% recibió trombopprofilaxis farmacológica (Tabla 8).

Tabla 7. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso.

	Padua ≥ 4		Padua < 4		Total	
	No. 154		No. 79		No. 233	
	No.	%	No.	%	No.	%
Catéter venoso central	34		10		44	
	(22,0)		(12,6)		(18,8)	
Ventilación mecánica	9	(5,8)	1	(1,2)	10	(4,2)
Completa inmovilización	107		7	(8,8)	114	
	(69,4)				(48,9)	
Quimioterapia para cáncer	10	(6,4)	4	(5,0)	14	(6,0)

Tabla 8. Frecuencia de tromboprofilaxis.

	Frecuencia	Porcentaje
Tromboprofilaxis	181	77,68
Ninguna	52	22,32
Total	233	100
Pacientes en riesgo de TEV		
Tromboprofilaxis	123	79,87
Ninguna	31	20,13
Total	154	100
Pacientes sin riesgo de TEV		
Tromboprofilaxis	58	73,4
Ninguna	21	26,6
Total	79	100

TEV: Tromboembolismo venoso

Respecto a los métodos de tromboprofilaxis usados en los pacientes con riesgo, las heparinas de bajo peso molecular se usaron con más frecuencia, correspondiendo al 86,7%, seguida por la heparina no fraccionada con el 13,2%. De los métodos no farmacológicos en solo 2 pacientes (1,1%) se indicaron medias elásticas compresivas y en ningún caso se indicó compresión neumática intermitente (Tabla 9)

Tabla 9. Tipos de Tromboprofilaxis en pacientes con riesgo de TEV

Tromboprofilaxis farmacológica	Frecuencia	Porcentaje
Dalteparina	1	0.55
Enoxaparina	155	85.63
Heparina no fraccionada	24	13.25
Nadroparina	1	0.55
Total	181	100
Tromboprofilaxis no farmacológica		
	Frecuencia	Porcentaje
Medias elásticas compresivas	2	1.1
Compresión neumática intermitente	0	0
Ninguna	179	98,9
Total	181	100

Los factores de riesgo para sangrado al ingreso se describen en la tabla 10, en los pacientes a riesgo de TEV factores simultáneos para sangrado pueden coexistir, de estos se encontraron con más frecuencia la falla renal (35,7%), el uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos con un 22 y 10,3% respectivamente. Aplicando la escala de riesgo de sangrado IMPROVE se encontró que de toda la población de estudio 16,7% (39 pacientes) presentaron riesgo de sangrado y de los pacientes con riesgo de tromboembolismo el 20,1% (31 pacientes). De estos últimos 15 pacientes recibieron tromboprofilaxis farmacológica.(Tabla 11)

Tabla 10. Factores de riesgo para sangrado al ingreso

	Padua \geq 4		Padua < 4		Total	
	No 154		No 79		No 233	
	n.	%	n	%	n	%
Falla renal	55	(35,7)	21	(26,5)	76	(32,7)
Úlceras gastroduodenal activa	5	(3,2)	1	(1,2)	6	(2,5)
Conteo de plaquetas < 50.000	11	(7,1)	3	(3,7)	14	(6,0)
Condición hemorrágica conocida	2	(1,2)	1	(1,2)	3	(1,2)
Sangrado al ingreso	9	(5,8)	3	(3,7)	12	(5,1)
Uso de aspirina	34	(22,0)	13	(16,4)	47	(20,1)
Uso de otros antiinflamatorios	16	(10,3)	10	(12,6)	26	(11,1)
Falla hepática	8	(5,1)	5	(6,3)	13	(5,5)

Tabla 11. Puntaje escala de sangrado IMPROVE.

	Frecuencia	Porcentaje
≥ 7	39	16,73
< 7	194	83,27
Total	233	100
IMPROVE \geq 7		
	Padua \geq 4	Padua < 4
Con Tromboprofilaxis farmacológica	15	4
Sin tromboprofilaxis farmacológica	16	4
Total	31	8

9. DISCUSIÓN

El tromboembolismo venoso, en muchas ocasiones no diagnosticado, continúa siendo una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes hospitalizados asociándose a alta morbilidad y mortalidad, representado altos costos para los sistemas de salud¹¹⁸. Aun con la existencia de guías que dictan con suficiente calidad de evidencia las directrices a la hora de decidir que pacientes se benefician de recibir manejo con tromboprofilaxis, esta última sigue siendo subóptima. La ACCP en su novena edición de 2012, establece claras recomendaciones acerca de cuándo indicar la tromboprofilaxis en los pacientes basados en la escala de riesgo de PADUA¹¹⁹. En nuestra población estudiada el 66% se encontró a riesgo de presentar eventos tromboembólicos venosos, no obstante solo el 77,6% de la totalidad de los pacientes y el 79,8% de los pacientes con riesgo de tromboembolismo (escala de PADUA ≥ 4) recibieron algún tipo de tromboprofilaxis, ya fuera farmacológica o no. Son varios los estudios que han evaluado el uso de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados por condiciones médicas o quirúrgicas.

Comparando nuestros resultados, a nivel global el estudio ENDORSE de Cohen y col. basados en las guías de ACCP 2004 en el cual se incluyeron pacientes con patologías quirúrgicas y con condiciones médicas¹²⁰ y en donde participaron 32 países en 6 continentes mostró un riesgo de tromboembolismo venoso en 41,5% de los pacientes hospitalizados por condiciones médicas y de estos solo recibieron algún tipo de tromboprofilaxis el 39,5% basados en directrices propuestas por la

¹¹⁸ GUSSONI, Gualberto et al. Real-world economic burden of venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in medical inpatients *Thromb Res.* 2013;131(1):17-23

¹¹⁹ KAHN SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl E a, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e195S–226S

¹²⁰ COHEN AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet.* 2008 Feb;371(9610):387–94

ACCP. Los resultados del ENDORSE realizado por Dennis y Col.(22) para Colombia, muestran que pacientes hospitalizados por condiciones médicas tienen un 39,6% de riesgo de tromboembolia venosa, de estos el 64% recibieron tromboprofilaxis, que comparada previamente por los resultados del estudio IMPROVE para Colombia¹²¹ por el mismo autor, evidencia un aumento en la frecuencia de la utilización de tromboprofilaxis que previamente era del 60%. Estudios en Argentina, México, Brasil y Venezuela reportan tasas de tromboprofilaxis adecuada de 76.2%, 36.9%, 59% y 38% respectivamente.¹²²

Nuestra frecuencia de tromboprofilaxis es significativamente mayor comparados con la muestra nacional e internacional. Comparada con la frecuencia en Colombia (63,7%) se encuentra una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.0001$), sin embargo teniendo en cuenta que el Hospital Universitario de Santander es un centro académico en el cual hay formación de profesionales de salud en diferentes especialidades como medicina interna, es posible que el conocimiento, socialización y aplicación de guías de tromboprofilaxis esté más al alcance del personal de salud, lo que claramente incrementa la probabilidad de adquirir hábitos en cuanto a la valoración del riesgo de tromboembolismo venoso de los pacientes. D Cook y col. estudiaron las barreras y facilitadores de la tromboprofilaxis en las unidades de cuidados intensivos, encontrando que el costo de adquisición de medicamentos, el temor al sangrado, la falta de educación a residentes, la preocupación por la bioacumulación de heparinas en pacientes con insuficiencia renal y el hábito se constituyen en barreras para la indicación de tromboprofilaxis, en tanto que órdenes preimpresas, educación, recordatorios diarios, auditoría y retroalimentación y la mejora de la calidad de los comités

¹²¹ DENNIS R, Acevedo JR, Restrepo H. ¿Es apropiada la profilaxis actual del tromboembolismo venoso en pacientes médicos? Evaluación de desenlaces colombianos en el Registro Internacional sobre Prevención Médica del TEV (IMPROVE). Acta Méd Colomb. 2009;34:11-6

¹²² MELERO, Marcelo J.; Pagotto, Vanina L. y MAZZEI, Juan A.. Tromboprofilaxis en pacientes no quirúrgicos internados en un hospital general. Medicina (B. Aires) . 2012;72(5):361-366

locales se constituían en facilitadores.¹²³ Aunque dichos hallazgos se documentaron en unidades de cuidados intensivos, son extrapolables a las áreas de hospitalización. No se han realizados encuestas en el Hospital Universitario de Santander que identifiquen dichas barreras o facilitadores de la tromboprofilaxis.

Por otra parte, nuestros resultados, sin considerar los elementos de juicio que tengan los médicos tratantes en el momento de indicar la tromboprofilaxis farmacológica, muestran que el 73,4% de los pacientes que no cumplían criterios para indicar tromboprofilaxis la recibieron, aunque está establecido el perfil de seguridad de las heparinas de bajo peso molecular, en determinadas circunstancias podrían resultar riesgoso para los pacientes y ser causa de eventos adversos sobre todo de tipo hemorrágico, además de incrementar los costos de atención. Son escasos los estudios que evalúen el impacto de dicha práctica pero sí se reportan casos, especialmente en poblaciones en la cuales se han implementado estrategias para mejorar la tromboprofilaxis.¹²⁴ Teniendo en cuenta que las frecuencias de tromboprofilaxis son similares en pacientes con o sin riesgo, esto podría reflejar que a la hora de indicar un manejo tromboprofiláctico farmacológico, no se categorizan los pacientes según el riesgo.

En cuanto a los tipos de tromboprofilaxis utilizada, observamos que las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada representan la mayoría de la terapia farmacológica utilizada en el Hospital Universitario de Santander, siendo similares con los resultados del ENDORSE para Colombia.¹²⁵ En nuestro estudio en solo 2 pacientes (0.86%) se indicó el uso de medias elásticas compresivas, no obstante no fue posible determinar si la indicación fue tromboprofiláctica. Ningún

¹²³ COOK, Deborah et al. Barriers and facilitators of thromboprophylaxis for medical surgical intensive care unit patients: A multicenter survey *Journal of Critical Care*. 2014;29(3):471.e1-9

¹²⁴ SCAGLIONE L, Piobbici M, Pagano E, Ballini L, Tamponi G, Ciccone G. Implementing guidelines for venous thromboembolism profilaxis in a large Italian teaching hospital: lights and shadows. *Haematologica* 2005; 90: 678-84

¹²⁵ DENNIS R, Roa J, Villadiego J, Méndez F. Profilaxis de la tromboemboliavenosa en pacientes colombianos de tratamiento médico o quirúrgico: resultados para Colombia del estudio ENDORSE. *Biomédica*. 2011;31:200–8

paciente recibió manejo con bombas de compresión intermitente de miembros inferiores, dichos dispositivos no están en el Hospital Universitario de Santander a pesar de su probada eficacia para disminuir el riesgo de tromboembolia venosa, principalmente en pacientes con riesgo de sangrado significativo que contraindique la tromboprofilaxis farmacológica.¹²⁶

En el hospital universitario de Santander no existen guías propias para la indicación de tromboprofilaxis. Creemos que la elaboración de guías de tromboprofilaxis y la educación continua al personal médico mejoraría sustancialmente el reconocimiento oportuno de los pacientes a riesgo y la indicación de una tromboprofilaxis adecuada. Yates M. Y Col en un estudio en el cual se realizó educación al personal médico demostraron que al cuarto mes se evidenció un aumento de la tasa de tromboprofilaxis de un 34.9% a 43,2%¹²⁷, aunque para otros autores la sola educación no es suficiente.¹²⁸

Las alertas electrónicas han demostrado mejorar de forma importante la tasa de tromboprofilaxis¹²⁹. Beeler y Col realizaron un estudio de 3 fases cuyos resultados, posterior a la introducción de alertas electrónicas en la historia clínica evidenciaron incrementos significativos en la frecuencia de tromboprofilaxis de un 43,3% a un 73,6% en la fase 3 y en un menor tiempo posterior al ingreso hospitalario.¹³⁰ La actual historia clínica de registro del hospital Universitario no cuenta con sistemas de alertas que orienten al clínico para la determinación de

¹²⁶ DENNIS M, Sandercock P, Reid J. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): A multicentre randomised controlled trial *Lancet*. 2013;10;382(9891):516-24.

¹²⁷ YATES, M., Reddy, M., Machumpurath, B., Phelps, G. and Hampson, S.-A. Modification of the National Inpatient Medication Chart improves venous thromboembolism prophylaxis rates in high-risk medical patients. *Internal Medicine Journal* 2014;44: 190–194

¹²⁸ HAMIEH, T. and Michota, F. Educational interventions alone are not sufficient to change outcomes in venous thromboembolism. *J. Hosp. Med.* 2009; 4: 142–143

¹²⁹ PATERNO MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):969–77

¹³⁰ BEELER PE, Kucher N, Blaser J. Sustained impact of electronic alerts on rate of prophylaxis against venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2011; 106: 734-738

riego de tromboembolia venosa. Dada la continua reestructuración de los procesos en el hospital universitario, consideramos que introducir sistemas de alerta en la historia de registro impactará de manera favorable en la mejoría de las tasas de trombopprofilaxis.

En este estudio solo se incluyeron pacientes con condiciones médicas, a nivel global en algunas poblaciones las tasas de trombopprofilaxis son más altas en poblaciones de pacientes quirúrgicos, en el estudio ENDORSE para Colombia la frecuencia de indicación fue de 48.4%¹³¹. A Nivel internacional en esta población de pacientes las tasas son superiores y llegan a 59%¹³². En el hospital universitario de Santander no se han realizado estudios en áreas de pacientes quirúrgicos para determinar la frecuencia de la trombopprofilaxis adecuada para poder hacer una comparación con nuestros resultados, sería útil la realización de dicho estudio para identificar qué factores en común podrían estar influyendo al momento de prevenir la tromboembolia venosa.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Considerando que la recolección de los datos tomó un año, los hábitos de trombopprofilaxis podrían cambiar de forma dinámica teniendo en cuenta que el personal médico de forma frecuente está cambiando en los servicios. Por otra parte el conocimiento de los médicos internistas y residentes de la realización del presente trabajo junto con la percepción de sentirse evaluados pudo potencialmente haber influido en la toma de decisiones en cuanto a la prescripción de la trombopprofilaxis, dando como resultado tasas de frecuencia más altas que las reales. Teniendo en cuenta que éste fue un estudio descriptivo transversal, sin ser parte de nuestros objetivos, no se realizó seguimiento a los pacientes que teniendo la indicación de

¹³¹ DENNIS R, Roa J, Villadiego J, Méndez F. Profilaxis de la tromboemboliavenosa en pacientes colombianos de tratamiento médico o quirúrgico: resultados para Colombia del estudio ENDORSE. *Biomédica*. 2011;31:200–8

¹³² COHEN AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9610):387–94

tromboprofilaxis no la recibieron. En un futuro será de importancia la realización de estudios que evalúen desenlaces de tipo tromboembólico venoso en dicha población de pacientes

Aun cuando la frecuencia de tromboprofilaxis en el Hospital Universitario es aceptablemente superior a otros centros nacionales, sigue quedando una población de pacientes clasificados en riesgo de tromboembolia venosa que no reciben manejo preventivo. Creemos que estrategias que recuerden a los clínicos de la existencia de escalas de riesgo; la socialización y difusión de guías de tromboprofilaxis; la educación continua y el establecimiento de alertas electrónicas en la historia clínica del Hospital Universitario de Santander impactará de forma importante en el aumento de la frecuencia de una selectiva y adecuada tromboprofilaxis.

10. CONCLUSIONES

- La frecuencia de tromboprofilaxis adecuada en el Hospital Universitario de Santander basados en criterios de la ACCP es del 79,8%, la cual es significativamente mayor si se compara con datos de otros centros hospitalarios en Colombia.
- El factor de riesgo más frecuente para tromboembolia venosa en nuestro medio es la completa inmovilización. La falla renal, el uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos se constituyen en los factores de sangrado más frecuentemente encontrados.
- En nuestro medio la tromboprofilaxis farmacológica está basada principalmente en el uso de heparinas de bajo peso molecular.
- Los métodos no farmacológicos de tromboprofilaxis, aun cuando han demostrado su utilidad siguen siendo poco indicados en pacientes en riesgo de tromboembolia venosa en el Hospital Universitario de Santander, en quienes hay contraindicación para el uso de métodos farmacológicos.

BIBLIOGRAFIA

ACEVEDO, Dennis R; RESTREPO, JR, ¿Es apropiada la profilaxis actual del tromboembolismo venoso en pacientes médicos? Evaluación de desenlaces colombianos en el Registro Internacional sobre Prevención Médica del TEV (IMPROVE). Acta Méd Colomb. 2009;34:11-6.

AGENO W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. Circulation.2008;117(1):93–102.

AGNELLI G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. The New England journal of medicine. 2010 Jul 15;363(3):266–74.

AIZMAN A, Abbott E, Rojas L. Profilaxis de enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados con patología médica, estrechando la brecha entre las guías y la práctica clínica. Revista médica de Chile. 2011; 139 (9):1210–27.

ALCÁNTAR-LUNA E, Carrillo-esper R, Herrera-cornejo MA, Jaimovich D, LópezgarcíaL, Ramos-corrales MA, et al. Artículo de revisión Guía de práctica clínica de profilaxis y manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados, basada en indicadores medibles de calidad hospitalaria. Med Int Mex. 2011;27(4):356–69.

ALIKHAN R, Cohen A. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction).Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4).

AMARAGIRI S, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(7).

AMIN A, Stemkowski S, Lin J, Yang G. Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure? *Journal of thrombosis and haemostasis :JTH* . 2007 Aug;5(8):1610–6.

ANDERSON FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Archives of internal medicine*. 1999;151 (5):933–8.

ANSELL J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(8th Edition). *Chest*. 2008;133 (6 Suppl):160S–198S.

ARZAMENDI D, Freixa X, Puig M, Heras M. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2006 Jan;6(8):2H–10H.

BAGOT CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*. 2008 Oct;143(2):180–90.

BARBAR S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari a, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(11):2450–7.

BAUER K a. Fondaparinux sodium: a selective inhibitor of factor Xa. *American journal of health-system pharmacy*. 2001 Nov 1;58 Suppl 2:S14–7.

BAUER K. Venous thromboembolism in malignancy. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(17):3065–7.

BEELEER PE, Kucher N, Blaser J. Sustained impact of electronic alerts on rate of prophylaxis against venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2011; 106: 734-738.

BEEMATH A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *The American journal of cardiology*. 2006;98(6):793–5.

BIJSTERVELD NR. Ability of Recombinant Factor VIIa to Reverse the Anticoagulant Effect of the Pentasaccharide Fondaparinux in Healthy Volunteers. *Circulation*. 2002;106(20):2550–4.

BULLER HR, Prins MH, Lensin AW a, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2012 Apr 5;366(14):1287–97.

BURÓN Fernández MR, Pintor Holguín E, Mínguez García P, Nuevo González J a., Puche Paniagua JJ, Gómez Sánchez-Biezma C, et al. Tromboembolismo pulmonar en pacientes hospitalizados entre 1994-2000:serie de autopsia. *Anales de Medicina Interna*. 2006 Jul;23(7):317–20.

CHEW HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Archives of internal medicine*. 2006;166(4):458–64.

CHRISTIANSEN SC, Lijfering WM, Naess IA, Hammerstrøm J, Van HylckamaVlieg A, Rosendaal FR, et al. The relationship between body mass index, activated

protein C resistance and risk of venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. 2012;10(9):1761–7.

COHEN AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2006;332(7537):325–9.

COHEN AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9610):387–94.

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. *The New England journal of medicine*. 1988;318(18):1162–73.

COOK, Deborah et al. Barriers and facilitators of thromboprophylaxis for medical surgical intensive care unit patients: A multicenter survey *Journal of Critical Care*. 2014;29(3):471.e1-9.

CUSHMAN M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573–80.

DAHLBÄCK B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112(1):19–27.

DECOUSUS H, Tapson VF, Bergmann J-F, Chong BH, Froehlich JB, KakkarAK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139(1):69–79.

DENNIS M, Sandercock P a G, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-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(9679):1958–65.

DENNIS M, Sandercock P, Reid J. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): A multicentre randomised controlled trial *Lancet*. 2013;10;382(9891):516-24.

DENNIS R. Estudio nacional sobre tromboembolismo venoso en población hospitalaria en Colombia. *Acta MeD*. 1996;21:55–63.

DENTALI F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Annals of Internal Medicine Review Meta-analysis: Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Annals of internal Medicine*. 2007;146(4):278–88.

DOBROMIRSKI M, Cohen AT. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. *Blood*. 2012;120(8):1562–9.

DONAT F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clinical pharmacokinetics*. 2002;41 Suppl 2:1–9.

EICHINGER S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Archives of internal medicine* 2008;168(15):1678–83.

EIKELBOOM J, Oldgren J, Ph D, Parekh A, Pogue J, Sc M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139–51.

EIKELBOOM JW, Weitz JI. Anticoagulation for ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119(9):1186–8.

ENGBERS MJ, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(10):2105–12.

FALLON WMO, Iii LJM. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 1998;158:585–93.

FITZMAURICE D a, Blann AD, Lip GYH. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2002 Oct 12;325(7368):828–31.84. Bauer KA. Coumarin-induced skin necrosis. *Archives of dermatology*. 1993;129(6):766–8.

FRANCIS C. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *New England Journal of Medicine*. 2007;356:1438-44

FURIE B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *The New England journal of medicine*. 2008;359(9):938–49.

GAGE BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *American heart journal*.2006;151(3):713–9.

GARCIA D, Libby E, Crowther M a. The new oral anticoagulants. *Blood*.2010;115(1):15–20.

GEERTS WH, Pineo GF. Thromboembolism The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic. *CHEST*. 2004;126:338S – 400S.

GOLDHABER SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Jun 29;56(1):1–7.

GUSSONI, Gualberto et al. Real-world economic burden of venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in medical inpatients *Thromb Res*. 2013;131(1):17-23.

GUTTHANN SP, Rodríguez LAG, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case control study. *BMJ*. 1997;314:796–800.

HACKE W, Ph D, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(10):883–91.

HAMIEH, T. and Michota, F. Educational interventions alone are not sufficient to change outcomes in venous thromboembolism. *J. Hosp. Med*. 2009; 4: 142–143.

HIRSH J, Bauer K a, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteralanticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based

Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):141S–159S.

HIRSH J, Poller L. The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. Archives of internal medicine.1994;154(3):282–8.

HIRSH J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest.2004;126(3 Suppl):188S–203S.

HIRSH J. Heparin. Drug Therapy. New England Journal of Medicine.1991;324(22):1565–74.

HOLBROOK A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, 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(2Suppl):e152S–84S.

HOLBROOK AM, Pereira J a, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Archives of internal medicine. 2005;165(10):1095–106.

HOLST AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. Circulation.2010;121(17):1896–903.

HORLANDER KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary Embolism Mortality in the United States, 1979-1998: An Analysis Using Multiple-Cause Mortality Data. Arch Intern Med. 2003;163(14):1711-17.

HUISMAN M V, Ph D, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(26):2765–75.

HULL RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama M-M, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2010;153(1):8–18.

JOHNSON MA. Influence of vitamin K on anticoagulant therapy depends on vitamin K status and the source and chemical forms of vitamin K. *Nutrition reviews*. 2005;63(3):91–7.

KAHN SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl E a, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–226S.

KAHN SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl E a, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S–226S.

KAHN SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AGG, et al. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thrombosis research*. 2007;119(2):145–55.

KHORANA A a, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(3):484–90.

KORIN JD. Prevention of venous thromboembolism in general surgery patients. *Ann Surg.* 1987 Jan;47(3):303–6.

KUJOVICH JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *British journal of haematology.* 2004;126(4):443–54.

KWOK M. Ho and Jen Aik Tan. Stratified Meta-Analysis of Intermittent c Compression of the Lower Limbs to Prevent Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients. *Circulation.* 2013;128:1003-1020.

LABARERE J, Bosson J-L, Pernod G. More on: incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational, and cross-sectional study in Brazil. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2006 Dec;4(12):2737–8.

LANG D, Freudenberger C, Weinz C. In vitro metabolism of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in liver microsomes and hepatocytes of rats, dogs, and humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.* 2009;37(5):1046–55.

LANGUASCO A, Galante M, Marín J, Soler C, Lopez Saubidet C, Milberg M. Adherence to local guidelines for venous thromboprophylaxis: a cross sectional study of medical inpatients in Argentina. *Thrombosis journal.* BioMed Central Ltd; 2011;9(1):18.

LEIZOROVICZ A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson C-G, Vaitkus PT, GoldhaberSZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous

thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*.2004;110(7):874–9.

LIM W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Annals of internal medicine*. 2006;144(9):673–84.

LIP GYH, Gibbs CR. Does Heart Failure Confer A Hypercoagulable State Virchow's Triad Revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):5–7.

MARTINEZ-ZUBIETA R. Tromboembolismo venoso y profilaxis en enfermedades agudas hospitalarias. Resultados en México de un estudio transversal multicéntrico (ENDORSE II). *Cir Cir* 2010;78:333-341

MAZZEI JA, Campos ANAL, Melero MJ. Artículo Original Frecuencia E Incidencia De La Tromboembolia Venosa En Un Hospital General. *Medicina*. 2005;65(4):289–94.

MELERO, Marcelo J.; Pagotto, Vanina L. y MAZZEI, Juan A.. Tromboprofilaxis en pacientes no quirúrgicos internados en un hospital general. *Medicina (B. Aires)* . 2012;72(5):361-366.

MILLER J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal Estrogen Replacement and Risk for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:680-90.

MOHEIMANI F, Jackson DE. Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management. *ISRN hematology*.2011:124610.

MORRIS RJ, Woodcock JP. Intermittent pneumatic compression or graduated compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis? A systematic review of direct clinical comparisons. *Annals of surgery*. 2010;251(3):393–6.

MUÑOZ, Edison; Valencia, Óscar Jairo; Toro, Luis Guillermo; Correa, Luis Alfonso; Wolff, Juan Carlos. "Necrosis cutánea por warfarina". *Acta Médica Colombiana* 3 (2012): 138-141.

NUTESCU EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert opinion on drug safety*. 2006;5(3):433–51.

OA JAR, Ranados MAG, Ondoño ALL. Curso clínico y supervivencia en embolia pulmonar Clinical course and survival in pulmonary embolism Results of the Colombian multicentric registry (EMEPCO). *Acta Med Colomb*. 2008;33:111-6

OLIVEROS, Henry y otros. Análisis costo-efectividad de las heparinas de bajo peso molecular en tromboprofilaxis temprana en pacientes médicos y quirúrgicos. *Acta Med Colomb*. 2006;31(2):71–82.

PATERNO MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):969–77.

PETITOU M, Duchaussoy P, Herbert J-M, Duc G, El Hajji M, Branellec J-F, et al. The synthetic pentasaccharide fondaparinux: first in the class of antithrombotic agents that selectively inhibit coagulation factor Xa. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2002;28(4):393–402.

PHUNG OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest*.2011;140(2):374–81.

PICCIOLI A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2006Oct;32(7):694–9.

PISTERS R, Lane D a, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*.2010;138(5):1093–100.

PRANDONI P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine*. 1996;125(1):1–7.

PRANDONI P. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1128–33.

ROA, Dennis R, VILLADIEGO, J, MÉNDEZ F. Profilaxis de la tromboembolia venosa en pacientes colombianos de tratamiento médico o quirúrgico: resultados para Colombia del estudio ENDORSE. *Biomédica*. 2011;31:200–8.

SAMAMA MM, Kleber F-X. An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients. *Thrombosis journal*. 2006;4:8.

SAMAMA MM. Enoxaparin Vs . Placebo For The Prevention Of Venous Thromboembolism In Acutely Ill Patients A Comparison Of Enoxaparin With Placebo For The Prevention Of Venous Thromboembolism In Acutely Ill Medical Patients. *The New England journal of medicine*. 1999;793–800.

SCAGLIONE L, Piobbici M, Pagano E, Ballini L, Tamponi G, Ciccone G. Implementing guidelines for venous thromboembolism prophylaxis in a large Italian teaching hospital: lights and shadows. *Haematologica* 2005; 90: 678-84.

SCHLEYER AM, Schreuder AB, Jarman KM, Logerfo JP, Goss JR. Adherence to guideline-directed venous thromboembolism prophylaxis among medical and surgical inpatients at 33 academic medical centers in the United States. *American journal of medical quality: the official journal of the American College of Medical Quality*. 2011;26(3):174–80.

SCHMID P, Brodmann D, Odermatt Y, Fischer a G, Wuillemin W a. Study of bioaccumulation of dalteparin at a therapeutic dose in patients with renal insufficiency. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*.2009;7(10):1629–32.

SHAUGHNESSY SG, Young E, Deschamps P, Hirsh J. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. *Blood*. 1995;86(4):1368–73.

SPENCER F a, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of general internal medicine*. 2006;21(7):722–7.

SPENCER F a, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Archives of internal medicine*.2007;167(14):1471–5.

SPYROPOULOS AC, Jr FAA. Predictive and Associative Models to Identify Hospitalized Medical Patients at Risk for VTE. *CHEST*. 2012;140(3):706 –714.

TAHER AT, Aoun J, Salameh P. The AVAIL ME study: a multinational survey of VTE risk and prophylaxis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2011;31(1):47-56.

TAPSON VF, Decousus H, Pini M, Chong H, Froehlich B, Monreal M, et al. Acutely Ill Hospitalized Medical Patients * : Venous Thromboembolism Prophylaxis in Prevention Registry on Venous Findings From the International Medical Thromboembolism. *Chest*. 2007; 2007;132:936 – 945.

TAPSON VF. Acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2008 Mar 6;358(10):1037–52.

VAN RYN J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wiene W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;103(6):1116–27.

VEGA S J, Martínez R G, Goecke S H. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica ¿Es seguro su uso? *Revista médica de Chile*. 2010 Apr;138(4):487–95.

VELÁSQUEZ C. Uso de tromboprofilaxis en el paciente hospitalizado en la Clínica del Country. Un análisis de la adherencia a la guía institucional. *ActaMed Colomb*. 2010;35(1):8–14.

WANG L, Sengupta N, Baser O. Risk of venous thromboembolism and benefits of prophylaxis use in hospitalized medically ill US patients up to 180days post-hospital discharge. *Thrombosis journal*. BioMed Central Ltd;2011;9(1):15.

WARKENTIN TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *The New England journal of medicine*. 1995;332(20):1330–5.

WEITZ JI. Low Molecular Weight Heparins. *Drug Therapy*. *The New England journal of medicine*. 1997;337(10):688–98.

WHITE RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):14–8.

WOLOWACZ SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(1):77–85.

WYSOWSKI D. W. Bleeding Complications With Warfarin Use. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1414–9.

YATES, M., Reddy, M., Machumpurath, B., Phelps, G. and Hampson, S.-A. Modification of the National Inpatient Medication Chart improves venous thromboembolism prophylaxis rates in high-risk medical patients. *Internal Medicine Journal* 2014;44: 190–194.

ANEXOS

Condiciones existentes en el momento de la hospitalización.

	SI	NO	
Falla Cardíaca (NYA III-IV)			
ECV isquémico			
ECV Hemorrágico			
Otras enfermedades Cardiovasculares			
Enfermedades Hematológicas			
Enf. Respiratoria Aguda no infecciosa			
Infección pulmonar			
Infección (no respiratoria)			
Enf. Reumatológica			
Enf Neurologica			
Enf. Renal			
Enf. Endocrina/metabólica			
Enf GI/Hepatobiliar			
Otra condición médica			

10. Cirugía reciente (si la cirugía se realizó en el último mes antes de la hospitalización)

Si No Cirugía por Cáncer Si NO

11. Factores de riesgo para Sangrado en la presente hospitalización

	SI	NO		SI	NO
Falla renal TFG 30 – 59 ml/min/mt2.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Falla renal TFG < 30 ml/min/mt2....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Úlcera gastroduodenal activa.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Hemorragia intracraneal.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Conteo de plaquetas < 50.000.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Falla Hepática (INR > 1.5).....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Condición hemorrágica conocida... (Adq o congénita)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Uso de Aspirina a ingreso.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sangrado al momento de hospitalización	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Continuó durante hospitalización...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uso de AINES (Excluida Aspirina)..	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	TFG (CKD-EPI)_____		

12. Creatinina sérica _____ mg/dl Plaquetas _____

13. Factores Adicionales de riesgo de TEV presentes durante ingreso a hospitalización

Escala de riesgo de Tromboembolismo de PADUA

Cáncer Activo	3
Tromboembolismo venoso previo	3
Movilidad reducida	3
Condición trombofílica conocida	3
Cirugía o trauma reciente < de 1 mes	2
Edad mayor de 70 años	1
Falla cardíaca o respiratoria	1
Infarto Agudo de Miocardio o ECV isquémico	1
Infección aguda o Trastorno reumatológico	1
Obesidad IMC > 30	1
Terapia de remplazo hormonal	1

Puntuación _____

Puntaje ≥ 4 SI NO

Escala de riesgo para sangrado IMPROVE

Falla renal TFG 30 – 59 Vs ≥ 60 ml/min/mt ²	1
Sexo masculina vs Femenino	1
Edad 40 – 84 años vs < 40 años	1.5
Cáncer activo	2
Enfermedad reumatológica	2
Catéter venoso central	2
UCI/UCC	2.5
Falla renal severa < 30 ml vs ≥ 60 ml/min/mt ²	2.5
Falla hepática (INR > 1.5)	2.5
Edad > 85 años vs < 40 años	3.5
Conteo de plaquetas < 50.000/ml ³	4
Sangrado 3 meses previos a admisión	4
Úlcera gastroduodenal activa	4.5

Puntuación _____

Puntaje ≥ 7 SI NO

Anexo B. Consentimiento informado

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER – DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



Código de Identificación: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA UTILIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN EN EL ESTUDIO TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES CON PATOLOGÍA MEDICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER.

Cordial Saludo

El departamento de medicina interna de la Universidad Industrial de Santander en cabeza de los doctores Francisco Naranjo Junoy y José Julián Arias Romero están realizando una investigación cuyo objetivo es establecer si las medidas que se toman en el servicio de medicina interna para prevenir la formación de coágulo venosos se hacen de acuerdo a las guías actuales recomendadas por comités académicos de los Estados Unidos de América.

Actualmente usted padece una enfermedad no quirúrgica motivo por el cual se encuentra hospitalizado en el servicio de medicina interna del Hospital universitario de Santander y está invitado a hacer parte de la presente investigación. Si desea participar se tomarán sus datos personales, se le hará preguntas acerca de su estado de salud previo a la presente hospitalización; se tomarán datos de su historia clínica de la presente hospitalización incluyendo valores de laboratorios y exámenes realizados. Los únicos procedimientos que se efectuarán será la medición de su estatura y del peso. Para la toma del peso subirá a una báscula calibrada, procedimiento cuyo único riesgo que presenta es una caída al levantarse de la camilla. Para minimizar dicho riesgo el personal a cargo de la presente investigación estará acompañado de personal de enfermería del servicio para que con técnicas de movilización de pacientes el riesgo sea el mínimo. Es importante recalcar que no se realizará ninguna intervención adicional ni experimental, a las indicadas por su médico tratante y que este estudio solo se limitará a la recolección y análisis de datos clínicos y de laboratorio, lo cual no conlleva a gastos adicionales a la institución o al paciente. Tampoco interferirá con el tratamiento requerido para su patología.

Con el desarrollo del presente trabajo se pretende conocer quienes están en riesgo de presentar coágulos venosos y si se usan las medidas adecuadas para evitar dichas complicaciones en usted y otros pacientes. Todo lo anterior con el fin de que a futuro puedan diseñarse mejores planes que permitan prevenir que los pacientes hospitalizados en el servicio medicina interna padezcan trombosis venosas y sus complicaciones. Si en caso que usted tenga indicada la profilaxis y no la está recibiendo, se hará la recomendación a su médico tratante

Toda la información y datos que usted suministren y los que se tomen de su historia clínica serán manejados con la mayor confidencialidad. el almacenamiento y la custodia de estos datos se realizara en el Departamento de Medicina Interna de la UIS y será responsabilidad del Investigador principal. Se responderán preguntas relacionadas a su estado actual, antes de su aceptación a participar. Sin embargo, tenga en cuenta que su participación es voluntaria, por lo tanto podrá negarse a participar o contestar cualquier pregunta en el momento que lo considere apropiado sin que ello le afecte la atención por parte de su médico tratante que ya viene recibiendo.

Los investigadores no ofrecen alguna remuneración por participar en este estudio, solo estarán atentos a resolver inquietudes relacionadas a la información solicitada en la encuesta, y el informe de los resultados serán publicados solo con fin académico y asistencial para la oportuna y adecuada intervención en las instituciones de salud.

En Bucaramanga, con fecha _____ habiendo comprendido lo anterior y una vez que se aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a su participación en la investigación, usted acepta participar en la investigación titulada: Tromboprofilaxis en pacientes con patología médica en el Hospital Universitario de Santander

Nombre del participante o Representante legal

CC _____ Firma _____

Nombre del Testigo 1

Dirección _____ Tel _____ Firma _____

Relación que guarda con el participante _____

Fecha de la firma: _____

Nombre del Testigo 2

Dirección _____ Tel _____ Firma _____

Relación que guarda con el participante _____

Fecha de la firma: _____

Nombre del Investigador Principal

Firma _____



HUELLA

Si requiere mayor información, puede ponerse en contacto con el investigador principal (Dr. Jose Julian Arias Romero) en el Servicio de Medicina Interna (sexto piso), del Hospital Universitario de Santander. Tel 3004632883
Para preguntas, aclaraciones o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación puede comunicarse con el Comité de Ética para la Investigación Científica de la UIS en horas hábiles al teléfono: 6344000 ext 3208 o enviar correo electrónico a comitedeticais@uis.edu.co

Versión 5.0 Mayo/2014