

Oportunidad de tromboprofilaxis en el paciente neurológico

Dra. Silvia Monti

Residente de Clínica Médica Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Álvaro Méndez

Residente de Clínica Médica Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Silvana Albisu

Residente de Neurología Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Noelia Sorondo

Residente de Neurología Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Andrés Boero

Profesor Agregado de Clínica Médica Hospital Maciel, ex Asistente Instituto de Neurología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica (ETE) constituye un importante problema de salud pública en nuestro país y a nivel mundial, con elevada mortalidad, morbilidad y costo sanitario.

Sin tromboprofilaxis, la incidencia de ETE intrahospitalaria confirmada por pruebas de imagen oscila entre 10 y 40% de los pacientes ingresados en áreas de medicina o de cirugía general. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la tromboprofilaxis reduce claramente tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como la embolia pulmonar (EP), con un riesgo de hemorragias graves muy bajo.

Los pacientes afectados por enfermedades neurológicas agudas o crónicas asociadas con la inmovilización se encuentran en mayor riesgo ETE. Este riesgo se ha definido en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico o lesión de la médula espinal, pero no está tan establecida en otras patologías, como los trastornos nerviosos periféricos o degenerativos del sistema nervioso central.

ATAQUE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

La incidencia de trombosis venosa profunda después del ataque cerebrovascular (ACV).

- La incidencia de TVP en pacientes con ACV es de aproximadamente 50% dentro de las 2 semanas luego del evento, en ausencia de tromboprofilaxis. La TVP es una de las complicaciones más frecuentes se en pacientes con ACV. La TVP asintomática detectada en estudios imagenológicos de screening ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes. La incidencia de TVP sintomática en estos pacientes es de alrededor del 5%, y la de embolia pulmonar (EP) aproximadamente de 2% en ausencia de tromboprofilaxis. Se ha estimado que alrededor de 5% de todas las muertes que se producen poco después del ACV son atribuibles a EP.
- La mayoría de las TVP afectan al miembro con el déficit motor y son asintomáticos. Aproximadamente dos tercios de ellas son infrapatelares. El riesgo de TVP se incrementa rápidamente a partir de las 48hrs del evento,

con un pico de incidencia entre el segundo y el séptimo día. Éste se correlaciona con el grado de déficit motor y es mayor en pacientes añosos, así como en aquellos con fibrilación auricular. La predilección por el miembro pléjico probablemente se explica por una combinación de la pérdida de la bomba muscular del tríceps sural y traumatismos menores locales repetitivos. Un tercio de las TVP son proximales, la mayoría asintomáticas, con alto potencial para causar una EP (los émbolos pulmonares fatales suelen surgir de las TVP proximales). Estudios sugieren que la mortalidad de esta entidad subclínica, sin tratamiento, después del ACV es 15%, lo que es similar a la que se evidencia en pacientes en postoperatorio.

- La EP es responsable de 13 a 25% de las muertes prematuras después del ACV. Aunque pueden producirse ya al tercer día, son raras en la primera semana y frecuentes entre la segunda y cuarta semanas, donde constituyen la principal causa de muerte de estos pacientes.
- La TVP también se observa en una proporción significativa de pacientes durante la fase de rehabilitación del ictus, el riesgo es mayor en aquellos con más discapacidad. En un estudio de 150 pacientes ingresados en una unidad de rehabilitación de ACV, en promedio 9 semanas después de evento, los estudios de imagen revelaron una incidencia de TVP de 33%.

TROMBOPROFILAXIS EN ACV - RECOMENDACIONES

Métodos mecánicos

- No deben utilizarse como la única estrategia de profilaxis en los pacientes con ACV (Clase II).
- Se sugiere su uso como la única estrategia profiláctica en pacientes con contraindicaciones para la profilaxis farmacológica (Clase II).
- Se debe aplicar tan pronto como sea posible, y mantenerse en tanto el paciente se encuentre postrado en cama (Punto de Buena Práctica [GPP]).
- El tipo más adecuado de compresión y la duración óptima de la aplicación no están establecidos.

Métodos farmacológicos

- Se recomienda el uso rutinario de dosis profilácticas de HBPM o HNF para la prevención de la ETV en pacientes con ACV (Clase I).
- HBPM se prefiere en la HNF (Clase II).
- El tratamiento debe ser iniciado dentro de las primeras 48 horas del evento agudo y debe continuar durante aproximadamente 14 días (Clase II). La duración del tratamiento debe ser evaluada en forma individual de acuerdo con el grado de inmovilización del paciente (GPP).
- No debe administrarse en pacientes con evidencia de transformación hemorrágica (Clase IV).
- El uso de la profilaxis farmacológica no debe ser una contraindicación para la administración concomitante de ácido acetil salicílico (AAS) (Clase II).
- La primera dosis debe posponerse en presencia de una lesión isquémica extensa (GPP).
- Se recomienda el monitoreo del recuento de plaquetas durante el tratamiento profiláctico, ya sea con heparina no fraccionada o HBPM (GPP).
- AAS no se recomienda para la prevención de la TVP y EP en los pacientes con ACV (Clase I).
- AAS no debe ser considerada una alternativa eficaz a la HNF o HBPM en pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación profiláctica (GPP).

ATAQUE CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICO

Aunque la incidencia de ETV en pacientes con ACV hemorrágico es menos conocida que para los pacientes con ACV isquémico, el riesgo parece ser potencialmente similar. En un estudio reciente prospectivo realizado en 988 pacientes con ACV hemorrágico, la incidencia de ETV sintomático en 90 días de seguimiento fue de 7,2%, sintomática sólo 2,9%.

En un estudio controlado aleatorio se evaluó la eficacia de la profilaxis mecánica en estos pacientes, el uso de compresión neumática intermitente, combinada con el uso de medias elásticas, redujo la ETV en comparación con el uso de medias elásticas solas.

Hay pocos estudios en que se halla evaluado la eficacia y seguridad de la heparina no fraccionada para tromboprofilaxis. Hay un solo estudio aleatorizado y controlado, pero el tamaño de la muestra es demasiado pequeño para permitir conclusiones significativas. Aunque ninguno de los estudios publicados han reportado un aumento en la tasa de complicaciones hemorrágicas, la evidencia disponible es insuficiente para apoyar con seguridad el uso de profilaxis farmacológica. En pacientes con alto riesgo de ETV (TVP previa, cáncer conocido, trombofilia, cirugía o trauma reciente) el uso de profilaxis farmacológica puede ser considerado; debe ser iniciado una vez estabilizado el paciente en un tiempo no menor de 24 horas luego del evento.

RECOMENDACIONES

- La compresión neumática intermitente (además de las medias elásticas) puede reducir el riesgo de trombosis venosa profunda en pacientes con ACV hemorrágico, por lo que está indicado su uso. Se debe aplicar tan pronto como sea posible y mantenerse mientras el paciente este inmobilizado (Indicación Clase II).
- Las HBPM probablemente pueden ser usadas en dosis bajas de manera segura en el plazo de 1 a 4 días después del ACV hemorrágico en pacientes con alto riesgo de ETV (Indicación Clase IV).

TUMORES SNC

La vinculación entre ETEV y cáncer fue descripta inicialmente por Trousseau en 1865. Estudios mas recientes como el MEGA (Multiple Environmental and genetic assesment) en 2005 demostraron que los pacientes con cáncer tienen un riesgo elevado de ETEV particularmente en los primeros meses del diagnóstico y en presencia de metástasis a distancia. 1 La ETEV se vincula a cáncer hasta en el 18% de los casos por lo cual el cancer aumenta el riesgo de ETEV hasta 28 veces⁽¹⁾.

En aquellos pacientes con cáncer sometidos a tratamientos quirúrgicos el riesgo aumenta al doble en comparación con los pacientes que no padecen esta enfermedad⁽¹⁾.

La enfermedad troemboembólica venosa es la segunda causa de muerte en los pacientes con cáncer⁽¹⁾.

Destacamos que el tratamiento oncoespecifico aumenta aun más el riesgo de ETEV⁽¹⁾.

Todos los pacientes con tumores cerebrales deberían recibir tromboprofilaxis en el perioperatorio. La ETEV es una causa frecuente de morbimortalidad en pacientes con tumores del SNC, particularmente en el posoperatorio^(2,3).

La frecuencia de la asociación de cáncer y ETEV de acuerdo a la topografía es mostrada en la Tabla I.

Tabla I. Tasas de TVP(trombosis venosa profunda)/ TEP (tromboembolismo pulmonar) en distintas enfermedades neoplásicas

Cabeza/Cuello	16
Vejiga	22
Mama	22
Esófago	43
Utero	44
Cuello Uterino	49
Próstata	55
Pulmón	61
Recto	62
Hígado	69
Colon	76
Leucemia	81
Renal	84
Gástrico	85
Linfoma	96
Páncreas	110
Encéfalo	117
Ovario	120

Análisis de > 1,2 millones de pacientes US Medicare (edad > a 65 años) hospitalizados por neoplasias (Levitan et al, 1999).

En los pacientes con gliomas de alto grado son factores de riesgo para ETEV: edad mayor de 60 años, tamaño del tumor, presencia de miembro patético. El riesgo de ETEV persiste en el postoperatorio⁽²⁾.

En cuanto al tratamiento oncoespecifico, destacamos los antiangiogénicos que pueden implicar mayor riesgo tanto de trombosis como de sangrado⁽²⁾.

La HBPM es el tratamiento de elección para la profilaxis de ETEV dado su perfil de seguridad y la no necesidad de control. No esta definido cuanto tiempo debe mantenerse la tromboprofilaxis⁽²⁾.

El estudio PRODIGE mostró una reducción de TVP en pacientes con deltaparina vs placebo pero un aumento de la frecuencia de sangrado intracraneano en este grupo⁽²⁾.

Las contraindicaciones incluyen neurocirugía programada, trombocitopenia inducida por heparina, sangrado activo, palquetopenia menor a 40.000, endocarditis, hipertensión arterial no controlada. También está contraindicada en aquellos tumores con alto riesgo de sangrado de acuerdo a la anatomía patológica: metástasis de melanoma, coriocarcinoma y metástasis renales⁽²⁾.

La dosis de tromboprofilaxis⁽⁴⁾ se describe en la Tabla II

Enfermedades de los nervios periféricos - Síndrome de Guillain Barre

La inmovilización es una consecuencia de las enfermedades de los nervios periféricos tales como el síndrome de Guillain-Barré y otras polineuropatías.

La inmovilización prolongada expone a estos pacientes a un riesgo mayor de eventos tromboembólicos. La incidencia real de la ETV ha sido poco estudiada. En un estudio retrospectivo de 73 pacientes con síndrome de Guillain-Barré, la incidencia de ETP sintomática fue de 7% (5 pacientes con

Tabla II. Drogas para la profilaxis y tratamiento de TVP [26,27,28*, 29**,30,31,36*,40**,41]

Droga	Vía de administración	Dosis	Riesgo/hemorragia mayor	Estudio
Heparina no fraccionada	Subcutáneo	500 UI cada 8 o 12 hs	Trombocitopenia	[26,27]
Enoxaparina*	Subcutáneo	40 mg/día		[28*]
Dalteparina	Subcutáneo	500 U/día		[29**,31]
Nadroparina	Subcutáneo		Ninguno/1,5%	[30]
Tratamiento				
Heparina no fraccionada*	Intravenosa, oral	Carga: 5.000 U u 80 U/kg	Trombocitopenia/1,5 a 7% en glioblastoma multiforme	[36*, 40**, 41]
Warfarina*		Ajustar la velocidad de infusión a rango terapéutico [†] . Iniciar warfarina inmediatamente. Objetivo INR 2,5.		
Dalteparina	Subcutáneo	100 U/kg cada 12 hs o 200 U/kg/día; dosis máxima 18.000 U/d [‡] ; luego de 1 mes se puede reducir a 150 U/kg	Sin diferencia de riesgo entre warfarina y dalteparina	[40]
Enoxaparina*	Subcutáneo	1 mg/kg cada 12 hs o 1,5 mg/kg/día; dosis máxima: 180 mg/día	Sin diferencia entre grupos de warfarina y enoxaparina	[36*]
Tinzaparina	Subcutáneo	175 U/kg/día; dosis máxima: 18.000 U/día		[36*]
Nadroparina	Subcutáneo	86 U/kg cada 12 hs o 171 U/kg/día; dosis máxima: 17,100 U/día	[36*]	

* Evidencia Clase I o II para pacientes neuroquirúrgicos.

† Hemorragia intracraneana mayor o necesidad de procedimiento quirúrgico o transfusión. Debe obtenerse recuento plaquetario en los pacientes que reciben estas drogas al tercer o quinto día. Muchos eventos hemorrágicos tienen escaso impacto clínico.

‡ PPT corresponde a niveles de heparina determinados por antifactor X (0,3-0,7 unidades/ml).

§ Dosis recomendadas para pacientes con más de 100 kg de peso corporal aún no determinadas.

TVP, 3 de forma concomitante con PE).

No hemos encontrado estudios clínicos que han evaluado la eficacia y la seguridad de la profilaxis mecánica. Las recomendaciones se basa, pues, el consenso formal entre los expertos.

Recomendaciones

- **Uso rutinario de medidas mecánicas tromboprofilácticas** en pacientes con enfermedades del sistema nervioso periférico, inmovilización concomitante y con factores de riesgo adicional de TEV (TVP previa, neoplasia, trombofilia, cirugía o trauma reciente) (claseIV). Estas medidas deben mantenerse mientras persista la inmovilización (GPP).
- Se sugiere el uso de HBPM o HNF en pacientes con síndrome de Guillain Barré inmovilizados (Clase IV). La dosis y la duración de la tromboprofilaxis deberán determinarse sobre una base individual (GPP).
- Se recomienda el monitoreo del recuento de plaquetas durante el tratamiento con heparina no fraccionada o HBPM (GPP).
- No usar AAS para la prevención del tromboembolismo venoso (Clase IV).

LESIONES TRAUMÁTICAS DE LA MÉDULA ESPINAL

La lesión de la médula espinal expone a los pacientes a un riesgo elevado de TEV. La incidencia de TVP en ausencia de profilaxis oscila entre el 50 y el 80%. Dado el alto riesgo de ETV en estos pacientes, las medidas mecánicas de tromboprofilaxis aisladas son insuficientes.

RECOMENDACIONES

- Las medidas mecánicas no deben usarse como la única estrategia de profilaxis en los pacientes con lesión de la médula espinal (clase III).
- En pacientes con contraindicaciones para la profilaxis farmacológica, se recomienda el uso rutinario de compresión neumática. El tipo óptimo de la compresión y la duración óptima de aplicación son desconocidos.
- Se sugiere el uso de dosis profilácticas de HBPM o HNF (5000 UI tres veces al día) para la prevención del tromboembolismo venoso en estos pacientes (Clase II). La profilaxis debe continuar por al menos 6 semanas (Clase III).
- HBPM son preferibles frente a la HNF (Clase III).
- Se recomienda el monitoreo de recuento de plaquetas durante el tratamiento profiláctico ya sea con HNF o HBPM (GPP).
- No usar ASA para la prevención del tromboembolismo venoso (Clase III).

LAS ENFERMEDADES NO TRAUMÁTICAS DE LA MÉDULA ESPINAL

La inmovilización es una consecuencia frecuente de las lesiones no traumáticas de la médula espinal. Estos pacientes permanecen en cama durante períodos prolongados, aumentando así su riesgo de enfermedad tromboembólica.

La incidencia real de TEV en pacientes con enfermedades no traumáticas de la médula espinal ha sido poco estudiada. No hemos encontrado estudios clínicos con buen nivel de evidencia que evalúen la eficacia y seguridad de la profi-

laxis mecánica o farmacológica. Por lo tanto, las recomendaciones se basan en el consenso de expertos.

Recomendaciones

- **Se sugiere el uso of medidas mecánicas de profilaxis en pacientes con lesiones no traumáticas de la médula espinal** (Clase IV). Se debe aplicar tan pronto como sea posible y mantenerse mientras persista la inmovilización (GPP).
- Se sugiere considerar el uso de HBPM o HNF en estos pacientes (Clase IV). Las dosis y duración de la tromboprofilaxis farmacológica se deben determinar sobre una base individual (GPP).
- Monitorización del recuento plaquetario durante el tratamiento con heparina no fraccionada o HBPM (GPP).
- No sugerimos el uso de AAS para la prevención del tromboembolismo venoso (Clase IV).

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES DEGENERATIVAS

Las enfermedades desmielinizantes, los síndromes parkinsonianos, la demencia y las distrofias musculares están comúnmente asociados a inmovilización. A largo plazo la inmovilización puede poner a estos pacientes en mayor riesgo de TEV.

Sin embargo, hay muy poca información disponible sobre la incidencia de TEV en estos pacientes. En un estudio sobre 81 pacientes con enfermedad de Parkinson, la incidencia TVP asintomática detectada por imagen fue de 4,9%. No hemos encontrado estudios clínicos que evalúen la eficacia y la seguridad de profilaxis mecánica o farmacológica para la ETV en estos pacientes. Por lo tanto, las siguientes recomendaciones se basan en consenso entre los expertos.

RECOMENDACIONES

- **Se sugiere el uso de medidas mecánicas de tromboprofilaxis en pacientes con enfermedades neuromusculares** o degenerativas que supongan inmovilización concomitante y con adicionales factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV anterior, neoplasia, trombofilia, cirugía o trauma reciente) (Clase IV). Éstas deben mantenerse mientras persista la inmovilización (GPP).
- Considerar el uso de HBPM en pacientes inmovilizados que posean un riesgo particularmente elevado de ETV (Clase IV). El beneficio de la HNF como una alternativa a la HBPM es incierto (Clase IV).
- Dosis y la duración de la tromboprofilaxis con HBPM deben ser determinadas sobre una base individual (GPP).
- Se recomienda la vigilancia del recuento de plaquetario durante el tratamiento con HBPM (GPP).

- No sugerimos que utilice ASA para la prevención del tromboembolismo venoso (Clase IV).

BIBLIOGRAFÍA

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133 (Suppl 6):381S-453S.
2. Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al; IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007;132:936-45.
3. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, 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. *Lancet*. 2008;371:387-94.
4. J. Kelly, A. Rudd, R. Lewis and B. J. Hunt. Venous Thromboembolism After Acute Stroke, American Heart Association, *Stroke* 2001;32:262-267.
5. H. Bart van der Worp, MD, PhD, T.W.M. Dianne Raaijmakers, MD, PhD, L. Jaap Kappelle, MD, PhD. Early Complications of Ischemic Stroke. *Current Treatment Options in Neurology* 2008; 10: 440–449.
6. Walter Ageno et al. Prevention of venous thromboembolism in immobilized neurological patients: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thrombosis Research* 2009;124:e26-e31.
7. Kappelle and van der Worp et al., Treatment or Prevention of Complications of Acute Ischemic Stroke *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2004;4:36-41.
8. Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L, Chang Y, Rost NS, Snider R, et al. Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009;10:28-34.
9. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteni A, Renault A, et al. VICTORIA (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intracerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005;65:865-9.
10. Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr* 1988; 66:1182-3.
11. *British Journal of Cancer* (2010) 102, S2-S9. doi:10.1038/sj.bjc.6605599
12. Pruitt A. *Current Treatment Opinion in Neurology*, DOI 10.1007/s11940-011-0132-y
13. Walsh DC, Kakkar AK. Thromboembolism in brain tumors. *Curr Opin Pulm Med*. 2001;7(5):326–351
14. Pruitt A. *Current Treatment Opinion in Neurology* 2005;7:323-336.
15. J. A. Páramo, E. Panizo, R. Lecumberri. Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados con cáncer. *Rev Med Univ Navarra* 2008;52 (2):9-13.