GUÍA PRETEMED 2007

Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica.

Elaborada por:

Sademi Sociedad Andaluza de Medicina Interna

SAMFYC Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria

Con la colaboración de:

SETH Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

SEMI Sociedad Española de Medicina Interna

semFYC Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

SEMERGEN Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

SEPAR Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

GUÍA
PRETEMED
2007

Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica.

Edición: 15 DE DICIEMBRE DE 2007
© MIGUEL A. GONZÁLEZ DE LA PUENTE
Edita: SOCIEDAD ANDALUZA DE MEDICINA INTERNA (SADEMI)
NIPO:
ISBN:
Deposito legal:
Imprime:

GUÍA
PRETEMED
2007

Esta guía es fruto de la colaboración de diferentes Sociedades Científicas en el marco del compromiso para mantener actualizada la guía PRETEMED 2003 y forma parte de la actividad del CIBER de Epidemiología y Salud Pública. Para su elaboración se han seguido las recomendaciones metodológicas del Programa de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de España.

Está permitida la utilización y difusión libre de costes citando su autoría. Cuando la difusión o utilización completa o parcial se realice con fines comerciales o como soporte de actividades de promoción mercantil, será necesario el permiso expreso del titular del copyright.

En caso de citación se utilizará la siguiente referencia:

Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Marín León I y cols.
Guía PRETEMED- 2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2007.

GUÍA PRETEMED 2007

AUTORES

Autores

Carlos Alonso Ortiz del Río,
médico especialista en Medicina Interna, diplomado en Epidemiología,
Hospital U. Virgen de Valme, Sevilla.

Enrique Calderón Sandubete,
médico especialista en Medicina Interna, *Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla.*

Rocío Gómez Herreros,
médico especialista en Medicina Interna, diplomada en Epidemiología,
Hospital U. Virgen de Valme, Sevilla.

Miguel Ángel González de la Puente,
médico especialista en Medicina Interna, *Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla.*

Reyes Gutierrez Tous,
médico especialista en Hematología y Hemostasia, *Hospital U. Virgen de Valme, Sevilla.*

Ignacio Marín León,
médico especialista en Medicina Interna, *Hospital U. Virgen de Valme, Sevilla.*

Francisco Javier Medrano Ortega [coordinador],
médico especialista en Medicina Interna, *Hospital U. Virgen de Valme, Sevilla.*

Asunción Navarro Puerto,
médico especialista en Medicina Interna, diplomada en Epidemiología,
Hospital U. Virgen de Valme, Sevilla.

Remedios Otero Candelera,
médico especialista en Neumología, *Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla.*

Laura Rivero Rivero,
médico especialista en Medicina Interna, *Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla.*

José Manuel Santos Lozano,
médico especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, *Centro de Salud San Pablo, Sevilla.*

José Manuel Varela Aguilar,
médico especialista en Medicina Interna, *Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla.*

Silvia Vidal Serrano,
médico especialista en Neumología, *Hospital U. Virgen de Valme, Sevilla.*

Documentación

Ruth Engelhardt Pintiado,
licenciada en Biblioteconomía y Documentación.

Analisis económico

Jose Luis Pinto Prades,
doctor en ciencias económicas. *Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.*

Listado de expertos del panel de consenso y revisores externos propuestos por las respectivas sociedades científicas para la guía 2007

Angiología y Cirugía Vascular, SEACV:
Francisco Lozano Sánchez. H. Clínico. Valladolid.

Trombosis y Hemostasia, SETH:
Pascual Marco Vera. H. General Universitario. Alicante.

Medicina Interna, SEMI:
Manuel Monreal Bosch. H. U. German Trias i Pujol. Badalona.
Carmen Suárez Fernández. H.U. de La Princesa. Madrid.

Medicina de Familia y Comunitaria, SEMFYC:
Santiago Díaz Sánchez. CS Pintores. Parla. Madrid.

Médicos de Atención Primaria, SEMERGEN:
Eduardo Carrasco Carrasco. CS Abarán. Abarán. Murcia.

Neumología, SEPAR:
Fernando Uresandi Romero. H. U. Cruces. Baracaldo.

Listado de expertos del panel de consenso para validación de la ponderación del riesgo en guía PRETEMED 2003

Medicina Interna:
Manuel Monreal Bosch. H. U. German Trias i Pujol. Badalona.
Manuel Montero Pérez-Barquero . H.U. Reina Sofía. Córdoba.
Encarnación Pamiés Andreu. H.U. Virgen del Rocio. Sevilla.

Neumología:
Remedios Otero Candelera H.U. Virgen del Rocio. Sevilla.
Fernando Uresandi Romero. H. U. Cruces. Baracaldo.

Hematología y Hemostasia:
Pascual Marco Vera. H. General Universitario. Alicante.

Medicina de Familia y Comunitaria:
Beatriz López Fernández. C.S. San Pablo. Sevilla.
Eduardo Mayoral Sánchez. C.S. San Pablo. Sevilla.

Angiología y Cirugía Vascular:
Eduardo Ros Díe. H. Clínico S. Cecilio. Granada.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES:
Esta guía ha contado con el patrocinio de SANOFI- AVENTIS, SA.
En la elaboración se ha seguido un protocolo en el que el patrocinador no ha participado en la selección de los autores ni de los expertos externos, no ha tenido contacto con ellos sobre la elaboración de la guía, no ha intervenido en su contenido, ni en las recomendaciones de la misma. Los gastos se gestionaron por una fundación sin ánimo de lucro, ENEBRO, para evitar contacto con el financiador.

Ninguno de los autores tiene relación comercial o de dependencia con el patrocinador. Los autores y las sociedades científicas que la editan declaran no haber tenido conflictos de intereses por el patrocinio comentado que hubiera modificado consciente o inconscientemente los juicios que se emiten en esta guía.
Los miembros del panel de expertos declaran no haber tenido conflictos de intereses que hubieran modificado los juicios que realizaron.
Por otra parte, los autores y las sociedades científicas que editan la guía declaran que nunca ha existido por parte del patrocinador ninguna actuación tendente a modificar el contenido de la guía.

GUÍA
PRETEMED
2007

Guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica.

Índice

1. Resumen 10

2. Abreviaturas 14

3. Introducción 18

4. Metodología 26

5. Herramientas de aplicabilidad 42
- A. Listado de factores: incidencia de ETV y ponderación del riesgo 43
- B. Recomendaciones 46
- C. Tabla para el cálculo del riesgo e indicaciones de tromboprofilaxis 51
- D. Cuadro resumen de medidas de tromboprofilaxis 52

6. Revisión bibliográfica de factores de riesgo e intervenciones de prevención de la ETV 54

7. Bibliografía 112

8. Medidas de tromboprofilaxis. Uso y precauciones 132

9. Anexos 144
- I. Preguntas de investigación 145
- II. Palabras clave y resultados de la estrategia de búsqueda 152

GUÍA PRETEMED 2007

RESUMEN

1. RESUMEN

Objetivo: Elaborar una guía de práctica clínica (GPC) con recomendaciones sobre la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con enfermedades médicas agudas o crónicas en el ámbito hospitalario y ambulatorio. Esta guía va dirigida a los médicos de atención primaria, medicina interna y otras especialidades del área médica.

Opciones: Realizar o no profilaxis específica con alguna de las medidas físicas y/o farmacológicas disponibles.

Desenlaces: Evitar el desarrollo de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar (TEP).

Evidencias: Se identificaron por consenso entre los autores 48 circunstancias y procesos médicos que habitualmente se consideran relacionados con el desarrollo de ETV. Se formularon un total de 138 preguntas de investigación elaboradas con el sistema PICO (*Patient, Intervention, Comparation, Outcome*) para ponderar el riesgo de desarrollo de ETV y los beneficios de intervenciones preventivas. La búsqueda de investigación original se realizó mediante estrategias específicas en Medline (1966-2006) y para intervenciones también en la biblioteca Cochrane 2006, así como una búsqueda manual a partir de los estudios y GPC encontrados. Se han incorporado algunos estudios muy relevantes publicados en 2007. Tras revisar los estudios identificados, se seleccionaron aquellos que podían responder a las preguntas planteadas, y se evaluó la calidad de la evidencia que aportaban. Además se analizaron otras guías y consensos, así como revisiones estructuradas y metaanálisis.

Para evaluar la calidad de los estudios se han utilizado los criterios propuestos por NICE, resumiendo la calificación para las evidencias sobre intervenciones preventivas con la escala de Jadad. Para las evidencias sobre riesgo de ETV se elaboró una escala similar a la de Jadad, donde se consideraban el tipo de estudio, la representatividad de la población estudiada, la recogida prospectiva de datos y la fiabilidad de los criterios de verificación de la ETV. En total se recuperaron 3.845 artículos de los que se incluyeron para responder a las preguntas planteadas un total de 225. La información obtenida en cada caso se resumió en una ficha estandarizada. De las 48 circunstancias consideradas, sólo 34 se confirmaron como factores de riesgo de ETV en la revisión bibliográfica.

Relevancia: La profilaxis de la ETV en pacientes no quirúrgicos es un problema susceptible de mejorar mediante una GPC, por su frecuencia y gravedad, variabilidad en la práctica clínica con un alto nivel de incertidumbre, elevado impacto potencial en los pacientes y alto consumo de recursos. Se considera que la ETV es responsable de 150.000 a 200.000 muertes anuales en EE. UU., y a pesar de los avances en su tratamiento, una de cada 10 muertes en el medio hospitalario se deben a ETV, que en el 75% de los casos sucede en pacientes no quirúrgicos. La mayoría de estas muertes son súbitas o en las primeras dos horas antes de que el tratamiento pueda ser instaurado de modo efectivo, por lo que la profilaxis constituye la actuación clave en este problema, que puede afectar tanto a pacientes hospitalizados como ambulatorios.

Beneficios, perjuicios y costes: El principal beneficio esperado es la reducción de ETV y muertes causadas por ella en pacientes con procesos no quirúrgicos. Un metaanálisis en el que se evalúan ensayos clínicos sobre profilaxis en pacientes médicos estima que es posible una reducción relativa del 56% en trombosis venosa profunda (TVP) y del 52% en tromboembolismo pulmonar (TEP) con el empleo de diferentes heparinas, sin que conlleve un incremento significativo en el desarrollo de hemorragias graves, que sería el principal perjuicio de esta intervención. El coste de la profilaxis con heparina de bajo peso molecular en diferentes estudios realizados en 2002 se sitúa entre 1.248 y 3.088 $ por cada ETV evitada, por lo que puede considerarse una medida coste-efectiva.

Recomendaciones: Las recomendaciones se realizaron siguiendo el sistema GRADE tomando en consideración el balance esperado de beneficio/daño por la intervención de profilaxis y la calidad de la evidencia disponible sobre dicho efecto. Como variable de efecto se consideró la existencia de ETV y como variable de daño la hemorragia mayor o muerte. Se realizan un total de 48 recomendaciones para los 38 factores clínicos considerados de forma individual.

Para poder establecer recomendaciones en el escenario más frecuente en la práctica clínica constituido por la combinación de circunstancias de riesgo, donde no existen evidencias científicas, se ha construido una escala de riesgos. La estratificación de riesgo se expresa en una escala discreta de 1 a 6 que representa pesos relativos. Esta ponderación, basada en la medición empírica de riesgo de ETV en cada circunstancia o proceso, ha sido validada por un proceso de consenso de expertos. Al disponer de una escala discreta se posibilita la suma de los pesos cuando concurren en un mismo paciente diferentes factores de riesgo. El dintel para la recomendación de intervención

farmacológica se sitúa en un cómputo global de 4 que correspondería a una incidencia de ETV del 20%, riesgo a partir del cual se recomienda la hipocoagulación profiláctica en las guías profesionales sobre procesos quirúrgicos. No se han tenido en cuenta directamente las opiniones de los pacientes al elaborar las recomendaciones.

Validación: Un consenso de expertos validó la escala discreta de ponderación de riego y la estrategia de combinación de circunstancias clínicas basada en la suma de pesos. El panel de expertos multidisciplinario, mediante el método RAND de adecuación, analizó 3.432 miniescenarios que representan las combinaciones posibles de las diferentes circunstancias y procesos clínicos considerados, existiendo un consenso del 99% respecto a la puntuación asignada a cada miniescenario y sobre la adecuación de la intervención. Esta validación se realizó para 30 de las circunstancias ya incluidas en la versión previa de la guía, extrapolándose los mismos criterios a las 8 circunstancias restantes consideradas en la presente actualización. En la versión actualizada se ha realizado además una validación de los pesos asignados a los nuevos factores de riesgo, una revisión de los pesos asignados a los factores ya incluidos en PRETEMED-2003 cuando el riesgo se hubiera modificado sustancialmente a raíz de nuevas evidencias, y una nueva validación de todas las recomendaciones.

Por otra parte, para el proceso de elaboración se han seguido las recomendaciones metodológicas del Programa de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de España y los criterios de evaluación del instrumento AGREE. Finalmente, una versión preliminar de la guía ha sido revisada por consultores externos de las Sociedades Españolas de Angiología y Cirugía Vascular (AEC-SEACV), Trombosis y Hemostasia (SETH), Medicina Interna (SEMI), Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y Neumología (SEPAR).

Patrocinadores: Los autores son un grupo de trabajo multidisciplinar nominado por la Sociedad Andaluza y la Sociedad Española de Medicina Interna y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Esta guía ha contado con el patrocinio de SANOFI- AVENTIS, S.A. Los autores, miembros del panel de expertos y revisores externos declaran no tener conflictos de intereses que pudieran modificar consciente o inconscientemente los juicios que se emiten en esta guía.

GUÍA PRETEMED 2007

ABREVIATURAS

2. ABREVIATURAS

ABREVIATURAS	SIGNIFICADO
AAF	Anticuerpo antifosfolípido
AAR	Aumento Absoluto del Riesgo
AAS	Ácido Acetil Salicílico
ACCP	American College of Chest Physicians
ACHO	Anticonceptivos Hormonales Orales
ACO	Anticoagulación Oral
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AntiXa	Anti factor X activado
AT III	Antitrombina III
AVCA	Accidente Vascular Cerebral Agudo
cig	Cigarrillos
cm	Centímetros
CVC	Catéter Venoso Central
d	Día
DM	Diabetes Mellitus
dl	Decilitros
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ETV	Enfermedad Tromboembólica Venosa
FDA	Food and Drugs Agency
FR	Factor de Riesgo
G	Generación
g	Gramos
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

ABREVIATURAS	SIGNIFICADO
FXa	Factor X activado
GPC	Guía de Práctica Clínica
HAART	Tratamiento Antirretroviral de alta eficacia
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular
HNF	Heparina No Fraccionada
hr	Horas
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
IMC	Índice de Masa Corporal
IMAO	Inhibidores de Monoaminoxidasa
INR	Índice Internacional Normalizado
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
iv	Intravenosa
kg	Kilogramos
MA	Metaanálisis
mg	Miligramos
min	Minuto
L	Litro
Lp(a)	Lipoproteína A
MMII	Miembros Inferiores
mmol	Milimol
MP	Marcapasos

ABREVIATURAS	SIGNIFICADO
NGC	Nacional Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NND	Número Necesario de intervenciones para Dañar
NNP	Número Necesario de intervenciones para Prevenir
NNT	Número Necesario de intervenciones para Tratar
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio (razón de productos cruzados)
PICO	Patients, Intervention, Comparation and Outcomes
RAR	Reducción Absoluta del Riesgo
RA	Riesgo Absoluto
RB	Revisión Bibliográfica
RR	Riesgo Relativo
SADEMI	Sociedad Andaluza de Medicina Interna
SAMFYC	Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria
sc	Subcutánea
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
THS	Terapia hormonal sustitutiva
TTPA	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado
TVP	Trombosis Venosa Profunda
TVS	Trombosis Venosa Superficial
UI	Unidades Internacionales
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

GUÍA PRETEMED 2007

INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

La presente versión de la guía PRETEMED 2007 constituye una actualización revisada y ampliada de su primera edición realizada en 2003, sobre factores de riesgo y profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con procesos médicos. Su finalidad es ayudar en la toma de decisiones sobre actuaciones preventivas para la ETV a los profesionales sanitarios que atienden a pacientes con procesos médicos, tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio. En concreto, su objetivo es facilitar una valoración del riesgo en sujetos con patología(s) médica(s) de sufrir una ETV y ofrecer las recomendaciones de prevención. Por tanto, va dirigida a los profesionales sanitarios de cualquier especialidad que en régimen ambulatorio, urgencias médicas u hospitalización atienden a este tipo de pacientes con patología no quirúrgica.

En la presente guía, además de actualizar las evidencias disponibles y revisar nuevos factores de riesgo, se ha realizado un esfuerzo para simplificar los textos sin perder contenido informativo y se ha homogeneizado la forma de elaborar las recomendaciones siguiendo las directrices del grupo de trabajo GRADE *(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)*[1].

El desarrollo de la primera edición de la guía PRETEMED[2] fue una iniciativa de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI), a la que se sumó la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC). Para su elaboración se constituyó un grupo multidisciplinar con una metodología que incluyó la revisión sistemática y exhaustiva de la literatura hasta el año 2002, el desarrollo de un panel de expertos con el método RAND-UCLA[3] para establecer las recomendaciones terapéuticas, y la evaluación del documento por parte de revisores externos pertenecientes a diferentes sociedades científicas relacionadas con el manejo de la ETV, que posteriormente respaldaron la guía (la Sociedad Andaluza de Angiología y Cirugía Vascular, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y la Sociedad Española de Medicina Interna). La primera edición de la guía PRETEMED se completó en el primer semestre del año 2003 y una versión en inglés de la misma fue incluida en la *National Guideline Clearinghouse* (NGC) de la *Agency for Healthcare Research and Quality* de los EEUU.

Desde entonces, el interés por la profilaxis de la ETV en los pacientes con procesos médicos se ha incrementado identificándose como un problema sanitario de primer orden, lo que se ha traducido en un aumento del número de artículos publicados sobre el tema, que justifican la necesidad de revisar y actualizar los datos de la edición de la guía PRETEMED 2003.

A pesar de los avances realizados en su conocimiento y prevención, la ETV continúa siendo un importante problema de salud pública debido a su elevada incidencia, morbimortalidad y consumo de recursos sanitarios[4]. Actualmente, constituye la causa de muerte evitable más frecuente en los hospitales y, sólo el tromboembolismo pulmonar (TEP) supone más de 1.200 ingresos anuales en los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Una de cada 10 muertes en el medio hospitalario se debe a ETV, que en el 75% de los casos sucede en pacientes no quirúrgicos. La mayoría de estas muertes son súbitas o en las primeras dos horas antes de que el tratamiento pueda ser instaurado de modo efectivo, por lo que la profilaxis constituye la actuación clave en este problema, que puede afectar tanto a pacientes hospitalizados como ambulatorios. Estudios poblacionales recientes han registrado una incidencia anual de ETV de unos 75 casos por 100.000 personas. Como la mayoría de las ETV cursan de forma asintomática y son, fundamentalmente las trombosis venosas profundas (TVP) proximales (venas por encima de la rodilla) las que evolucionan a TEP, la frecuencia real del problema podría ser aún mayor [4].

En el ámbito quirúrgico, numerosos estudios han estratificado el riesgo de ETV según la edad y tipo de intervención a la que se someten los pacientes, lo que ha permitido elaborar recomendaciones concretas de actuación en cada caso[5]. En los pacientes con procesos médicos la información disponible es cualitativa y cuantitativamente menor, aunque varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la tromboprofilaxis para reducir la incidencia de ETV[6,7]. Sin embargo, la valoración de la indicación de tromboprofilaxis en el ámbito no quirúrgico es difícil ya que la estratificación del riesgo de ETV en pacientes médicos resulta compleja al presentarse concomitantemente varias circunstancias de riesgo[8]. De hecho, la profilaxis de la ETV en pacientes no quirúrgicos reúne los criterios que se recomiendan para la elección de un problema susceptible de mejorar mediante una guía de práctica clínica: frecuencia y gravedad, variabilidad en la práctica clínica con un alto nivel de incertidumbre, elevado impacto potencial en los pacientes y alto consumo de recursos. Por ello, se desarrolla la Guía PRETEMED 2007, que facilita establecer recomendaciones sobre intervenciones preventivas en pacientes con procesos médicos cuando concurren diferentes factores de riesgo, al ponderar cada factor basándose en la estimación de su riesgo absoluto y en la calidad de la evidencia que lo soporta, permitiendo la consideración de los factores de riesgo aisladamente o de forma combinada.

Para la revisión y actualización de la guía se ha mantenido la sistemática de trabajo desarrollada en la elaboración de la versión 2003, es decir, conjugar la información obtenida de

la revisión sistemática de la evidencia científica disponible y el juicio de un panel de expertos multidisciplinar proveniente de las sociedades científicas involucradas en el manejo de la ETV, que de esta forma han contribuido a la nueva edición de la guía.

En la elaboración de PRETEMED 2007, se procedió en primer lugar a la identificación de las nuevas circunstancias y procesos no quirúrgicos, potencialmente relacionados con el desarrollo de ETV, que no habían sido incluidos en PRETEMED 2003, para añadirlos a los ya existentes. Como el problema principal al considerar la necesidad de profilaxis en dichas situaciones es la falta de conocimiento del riesgo de ETV, para cada una de ellas se formularon preguntas específicas de investigación que cubrían dos aspectos: por una parte la ponderación del riesgo que suponían para el desarrollo de ETV y por otra los beneficios de intervenciones concretas para reducir el riesgo.

La estrategia de búsqueda bibliográfica, la evaluación sistemática de la literatura, la calificación de la evidencia, y la elaboración y gradación de las recomendaciones se realizaron siguiendo una metodología contrastada, tal como se detalla en el apartado correspondiente.

Como en cualquier GPC bien elaborada, las recomendaciones pretenden orientar al médico en la toma de decisiones en los diferentes escenarios que pueden presentarse. Cuando las circunstancias clínicas se consideran de forma aislada, las recomendaciones se han derivado directamente de la evidencia científica. Sin embargo, las circunstancias clínicas se presentan con frecuencia de forma combinada en la práctica diaria, constituyendo escenarios singulares para los que existe escasa evidencia científica disponible.

La guía PRETEMED permite establecer recomendaciones ante la combinación de circunstancias de riesgo mediante una escala de ponderación de riesgo. Dicha escala se ha realizado trasladando la estratificación de riesgo basada en la incidencia de ETV en cada circunstancia individual a una escala discreta de 1 a 6 que representa sus pesos relativos. La correlación entre incidencia y peso no ha sido lineal, sino que se ha ajustado por la calidad de la evidencia que soporta la estimación del riesgo, tras un consenso de expertos. La escala de pesos permite la suma de los mismos cuando concurren en un paciente diferentes factores de riesgo.

Se han considerado como factores de riesgo desconocidos o no estudiados aquellas situaciones en las que no existía información científica en la bibliografía, o ésta no era de calidad suficiente para ser tomada en consideración.

CÓMO UTILIZAR LA GUÍA PRETEMED

En la elaboración de la guía se ha puesto el mayor énfasis en la cuantificación del riesgo, para permitir al clínico hacer el balance riesgo-beneficio de la profilaxis. La presentación de las evidencias sobre riesgo de ETV se hace de forma resumida en una tabla que contiene la magnitud del riesgo de cada circunstancia, junto al peso que se le ha adjudicado.

Las recomendaciones de profilaxis se presentan en una segunda tabla que permite valorar cada circunstancia de forma aislada o en combinación, gracias a la ponderación que se les adjudica.

De este modo, el usuario que consulta la guía puede no sólo extraer directamente la sugerencia de actuación ante una circunstancia aislada, sino que en la mayoría de los casos en que concurran varios factores de riesgo, puede encontrar la recomendación para su paciente en la tabla de cálculo del riesgo de ETV e indicaciones de profilasis.

En cualquier caso, el usuario dispone en esta guía de un resumen narrativo de la revisión bibliográfica de cada circunstancia clínica considerada y de las intervenciones disponibles en la actualidad para la profilaxis de la ETV y sus efectos adversos.

Con respecto a la utilización de la guía PRETEMED como herramienta de evaluación de mejora de calidad, se propone seleccionar como criterios clave de monitorización aquellas recomendaciones con alta evidencia y favorable balance riesgo/beneficio, es decir recomendaciones de "hacer" o "no hacer". En casos de valoración de buenas prácticas ante un conjunto de factores de riesgo, se deberían seleccionar aquellas combinaciones de factores en que la puntuación de pesos sea mayor de 5 (riesgo de ETV > de 30%). Por otra parte, siempre ha de tenerse en cuenta que la aplicación de la recomendación de hacer profilaxis con heparina conlleva el riesgo de hemorragia como efecto no deseado.

FORMATOS DE USO DE LA GUÍA

La guía PRETEMED tiene 3 versiones: a) versión completa, b) versión resumida y c) versión recordatorio de bolsillo, todas disponibles en soporte papel y en formato electrónico. También hay una versión narrativa dirigida a pacientes.

En el recordatorio de bolsillo, se presenta la tabla de riesgos y pesos para cada una de las circunstancias clínicas y la tabla de cálculo de las recomendaciones para combinar las circunstancias de riesgo que concurran en un paciente, así como un esquema de posibles opciones de intervención preventiva y pautas de prescripción.

Para evitar simplificar en exceso la toma de decisión en un paciente concreto, se recomienda que al menos en la primera consulta de la guía PRETEMED se lea la revisión bibliográfica que se aporta, ya que las recomendaciones en las presentaciones abreviadas se recogen de forma sucinta.

Por su parte, la versión completa contiene además la metodología de elaboración y la síntesis de la evidencia científica para cada circunstancia clínica con las referencias bibliográficas.

Para la implantación institucional de esta guía se recomienda realizar una adaptación local que tenga en cuenta la frecuencia de los procesos, las barreras a la introducción de las recomendaciones, los recursos, la opinión de los pacientes y el coste de la implantación. El proceso de adaptación debe seguir una estrategia individualizada en cada organización, siendo recomendable constituir grupos de implantación multidisciplinares que incluyan facultativos, personal de enfermería y otros profesionales implicados en la asistencia a esta patología y, cuando sea posible, la opinión de los pacientes.

La calidad de la guía se evaluó con el instrumento AGREE[9], obteniéndose una puntuación alta (3 a 4) en la mayoría de los criterios y una puntuación en todas las áreas por encima de 60, lo que indica que la guía es muy recomendable para su uso.

REFERENCIAS

1. GRADE working group. Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations. [Internet]. [consultado mayo de 2007]. Disponible en: http://www.gradeworkinggroup.org/.

2. Alonso Ortiz del Río C, Medrano Ortega FJ, Romero Alonso A, Villar Conde E, Calderón Sandubete E, Marín León I y Cols. Guía PRETEMED- 2003. Guía de profilaxis de enfermedad tromboembólica en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2003.

3. Fitch K, Bernstein S, Aguilar MD et al, Eds. En: The RAND/UCLA appropiateness method user´s manual. Santa Mónica: RAND Health, 2001.

4. Grupo de Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica en España. Madrid: SEMI, 2006.

5. Büller HR, Agnelli G, Hul RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 401S– 428S.

6. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med 2007; 146(4): 278-288.

7. Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, Landefeld CS, Steinberg N, Peters RW, et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. Am J Med 2006; 119(1): 54-59.

8. Romero A, Alonso C, Rincón M, Medrano J, Santos JM, Calderón E, et al. Risk of venous thromboembolic disease in women. A qualitative systematic review. Eur J Obstetrics Gynecology Reproductive Biol 2005; 121: 8–17.

9. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. <www.agreecollaboration.org> (Sep 2007) en español: <http://www.euskadi.net/sanidad/osteba/valcri_c.htm.

GUÍA PRETEMED 2007

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

La metodología que se ha utilizado para la elaboración de la guía PRETEMED 2007 es la de las GPC basadas en la evidencia, siguiendo los pasos señalados por el *National Institute for Clinical Excelence* (NICE)[1] para el desarrollo de GPC y la terminología GRADE[2] para la elaboración de las recomendaciones. Esta metodología coincide con la desarrollada en 2007 por el Programa de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de España[3].

La presente versión de la guía PRETEMED 2007 constituye una actualización revisada y ampliada de su primera edición realizada en 2003[4]. En esta nueva edición se han evaluado e incluido las evidencias científicas actualizadas disponibles sobre factores de riesgo y profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con procesos no quirúrgicos. Para la revisión y actualización se ha mantenido la metodología utilizada en la elaboración de la primera versión, que se basaba en conjugar la información obtenida de la revisión sistemática de la evidencia científica disponible con el juicio de un panel de expertos multidisciplinar proveniente de las sociedades científicas involucradas en el manejo de la ETV.

En el desarrollo de la GUÍA PRETEMED 2007 se siguieron los siguientes pasos:

1) IDENTIFICACIÓN DE CIRCUNSTANCIAS MÉDICAS POTENCIALMENTE RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE ETV

Se identificaron por consenso entre los autores de la guía un total de 48 circunstancias médicas que habitualmente se consideran relacionadas con el desarrollo de ETV, incluyendo factores constitucionales, hábitos y estilos de vida, intervenciones terapéuticas y patologías médicas tanto agudas como crónicas. En la revisión bibliográfica realizada no se encontraron evidencias sobre riesgo de ETV para 10 de estas 48 circunstancias, otras cuatro no se confirmaron como factores de riesgo, por lo que finalmente se incluyen en la guía un total de 34. Ocho de ellas se han incorporado en la versión actualizada de la guía y las otras 26 habían sido ya incluidas en la versión anterior.

Para hacer la revisión bibliográfica (RB) menos ambigua, las 48 circunstancias fueron desplegadas en un total de 138 preguntas de investigación elaboradas con el sistema PICO (*Patient, Intervention, Comparation, Outcome*) reflejando las situaciones en las que deciden los clínicos.

2) BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE LA BIBLIOGRAFÍA

La búsqueda de investigación original se realizó mediante estrategias específicas en Medline hasta diciembre de 2006 para los nuevos factores y entre los años 2003-2006 para la actualización de las circunstancias clínicas revisadas en la versión previa de la guía. Para intervenciones de profilaxis también se hizo una búsqueda en la biblioteca Cochrane 2006, así como una búsqueda manual a partir de los estudios, revisiones y GPC encontradas. Se han incorporado algunos estudios muy relevantes publicados en 2007.

Para la localización de artículos sobre riesgo y prevención de ETV se diseñó una estrategia de búsqueda común, que se unía a la estrategia particular para la circunstancia clínica concreta con el enlace booleano "AND", reseñada en el anexo II bajo el epígrafe "palabras clave".

La estrategia común para la búsqueda sobre riesgo tenía la siguiente redacción:
(thromboembolism/epidemiology [MESH: NOEXP] thromboembolism/etiology [MESH: NOEXP]) OR (Pulmonary embolism/epidemiology [MESH: NOEXP] OR Pulmonary embolism/etiology [MESH: NOEXP]) OR ("venous thrombosis/epidemiology" [MESH: NOEXP] OR "venous thrombosis/etiology" [MESH: NOEXP]) OR (thrombophlebitis/epidemiology [MESH: NOEXP] OR thrombophlebitis/etiology [MESH: NOEXP]) AND...

La estrategia común para la búsqueda sobre prevención y tratamiento fue la siguiente:
(thromboembolism/therapy [Randomized-controlled trial] OR thromboembolism/prevention [Randomizedcontrolled trial]) OR (pulmonary embolism/prevention [Randomized-controled trial] OR pulmonary embolism/therapy [Randomized-controlled trial]) OR ("venous thrombosis/therapy" [Randomized-controlled trial] OR "venous thrombosis/prevention" [Randomized-controlled trial) OR (thrombophlebitis/therapy [Randomized-controlled trial] OR thrombophlebitis/prevention [Randomized-controlled trial]) AND...

3) ANÁLISIS CRÍTICO DE LA BIBLIOGRAFÍA Y PONDERACIÓN DE LAS EVIDENCIAS

Tras revisar los estudios identificados, se seleccionaron aquellos que podían responder a las cuestiones planteadas, en los que se evaluó la calidad de la evidencia que aportaban.

En la búsqueda bibliográfica se identificaron un total de 3.845 artículos, de los que se incluyeron por su relevancia para responder a las cuestiones planteadas, un total de 225. En el Anexo II se recoge el número de artículos identificados e incluidos por cada factor de riesgo. Para disminuir sesgos, la selección de los estudios a evaluar fue realizada de forma independiente para cada circunstancia por dos investigadores, resolviéndose las discrepancias por acuerdo en sesiones conjuntas del grupo de trabajo.

Los criterios de inclusión para la selección de los estudios fueron los siguientes: cualquier estudio independientemente de su diseño (ensayo clínico, cohortes, series de casos, etc.) que evaluase el riesgo de ETV en pacientes médicos. Para evaluar la eficacia de la profilaxis en pacientes médicos, se incluyeron ensayos clínicos o metaanálisis. Se incluyeron estudios en inglés, español, francés, italiano o portugués.

La información obtenida en cada uno de los estudios evaluados se resumió en una ficha estandarizada que contenía los factores a evaluar en cada tipo de artículo.

Para evaluar la calidad de los estudios se utilizó el sistema NICE en el que se califican según la escala "++", "+" o "-" en función de la magnitud en que los sesgos potenciales se han minimizado. Se usaron criterios específicos para cada tipo de estudio (metaanálisis, revisiones sistemáticas, ECA, estudios de cohortes y caso-control). En la revisión definitiva se han incluido los calificados como "++" y "+". Los calificados como "-" sólo se han incluido cuando no hay estudios de mejor calidad o éstos muestran resultados discordantes.

Siguiendo las indicaciones del sistema GRADE se seleccionaron como variable significativa de efecto la existencia de ETV y como variable de daño la hemorragia mayor o muerte.

La calidad de cada estudio evaluado se resumió en una **puntuación con los criterios recogidos en la siguiente tabla** para las publicaciones sobre riesgo y la escala de Jadad para intervenciones[5]. En ambas se dio la mayor relevancia a los criterios de extracción de la muestra, la recogida prospectiva de datos y la verificación del efecto a medir.

Tabla 1. Escala de calidad de evidencia para evaluación del riesgo

	Puntuación		
Criterios de evaluación	**0**	**1**	**2**
Estudio prospectivo bien ejecutado			
Muestra bien definida y representativa de la circunstancia o factor considerado			
Verificación de enfermedad tromboembólica venosa fiable e igual en toda la muestra			
Considerar en caso de que ninguno de los apartados anteriores haya sido cero			
Realización de ajuste multivariante en el análisis del efecto para la circunstancia o factor considerado			
Suma total (rango 0-7)			

Adaptada de la escala de Jadad[5]

La calidad de la evidencia aportada por cada artículo fue ponderada siguiendo la siguiente estratificación:

7:	Excelente
6-5:	Alta
4-3:	Intermedia
2-0:	Baja

Cada estudio fue evaluado y ponderado de forma independiente por dos revisores. Las diferencias se resolvieron por acuerdo de todo el grupo investigador.

4) SÍNTESIS Y PONDERACIÓN DE LAS EVIDENCIAS

Para cada una de las preguntas PICO de investigación se identificó y sintetizó el conocimiento aportado por todos los estudios evaluados en una hoja de balance, considerando en cada caso la fuerza de la evidencia que lo apoya.

Cuando existía más de una publicación sobre el mismo aspecto, se valoró el conjunto de las evidencias individuales en su sentido y magnitud para la cuestión en estudio (consistencia de resultados, limitaciones de la calidad, aplicabilidad al tipo de pacientes). En caso de que los resultados fueran en la misma dirección se tomó la valoración de la evidencia de mejor calidad; si la dirección de los hallazgos era divergente, se restaba a la de mayor calidad un punto por cada nivel inmediato inferior de la escala 0-7 de evidencia en la que se encontrara la evidencia contrapuesta. De este modo si los artículos tenían puntuación igual o mayor de 5 la calidad de la evidencia se calificaba como "Alta", con puntuación 3-4 calidad de evidencia "Intermedia", y con puntuación < 3, evidencia de calidad "Baja".

5) ELABORACIÓN Y GRADUACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones de actuación para cada circunstancia se elaboraron según un método explícito basado en el sistema GRADE que toma en consideración los 2 siguientes atributos: el balance esperado de beneficio/daño por la intervención de profilaxis y la calidad de la evidencia disponible sobre dicho efecto de la intervención dado un determinado riesgo.

Para cuantificar el balance beneficio/daño se ha dividido en 4 niveles (fuerte o débil a favor de intervención, o fuerte o débil en contra de intervención). Al no disponerse en la mayoría de las circunstancias clínicas de evidencias directas que permitan cuantificar el efecto esperado de la intervención, se han considerado de modo secuencial estos 3 datos en su cálculo: la magnitud del riesgo de ETV, la magnitud del efecto de la intervención para prevención de ETV y la magnitud del daño de la intervención. De modo que en una circunstancia con riesgo bajo de ETV, nunca puede haber un balance fuerte a favor de la intervención.

La combinación de los niveles de efecto con los de la calidad de la evidencia permite graduar cada recomendación según el sistema del GRADE con las correspondencias expresadas en la siguiente tabla:

CALIDAD DE EVIDENCIA	BALANCE ESPERADO INTERVENCIÓN (BENEFICIO /DAÑO)			
	Fuerte a favor	**Débil a favor**	**Débil en contra**	**Fuerte en contra**
Alta	Hacer	Sugiere hacer	No hacer	No hacer
Intermedia	Sugiere hacer	Sugiere hacer	Sugiere no hacer	No hacer
Baja	Sugiere hacer	Sugiere no hacer	Sugiere no hacer	No hacer

- **Se recomienda hacer:** recomendación fuerte que indica que los beneficios claramente superan los riesgos, alta confianza con poca incertidumbre.

- **Se sugiere hacer:** recomendación más débil que indica que probablemente los beneficios superan a los riesgos. Puede existir cierta incertidumbre y es esperable variación en la práctica médica. En este caso la decisión puede tomarse basándose en otros factores individuales.

- **Se recomienda/se sugiere no hacer:** se aplican las mismas consideraciones que en los apartados anteriores, con un balance cierto o probable a favor del daño respecto al beneficio.

Respecto a la evaluación económica de las medidas profilácticas, se ha realizado una revisión de varios estudios de coste-efectividad sobre la profilaxis durante 2 semanas con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) de pacientes con enfermedad médica aguda. Los estudios han mostrado que la profilaxis o bien ahorra costes o, en el caso de que aumente los costes, tiene una razón coste-efectividad muy baja. El rango de incremento de coste-efectividad de la profilaxis de ETV frente a no-profilaxis estaba entre 1.248 y 3.088 $ en 2002, por cada ETV evitada[6-8]. Esto es así tanto si los resultados se miden por casos de tromboembolismo venoso evitados, como por muertes evitadas o años de vida ganados. La razón coste-efectividad en cada uno de esos casos ha mostrado ser lo suficientemente baja como para que se pueda considerar que la profilaxis con HBPM es coste-efectiva.

En la elaboración de la guía no se han tenido en cuenta directamente las preferencias y valores de los pacientes. No obstante, la versión electrónica de la guía incluye una guía informativa para pacientes. Se recomienda que los profesionales ofrezcan información a los pacientes que favorezca la toma compartida de decisiones.

6) DESARROLLO DE LA ESCALA PONDERADA DE RIESGOS

El objetivo fue establecer una correspondencia entre las incidencias o riesgos absolutos de ETV que cada factor conlleva, desde una escala continua a otra discreta en la que se atribuye un peso a cada incidencia. Una escala de este tipo permite estandarizar el riesgo de cada circunstancia clínica y por tanto combinar los pesos de diversos factores de riesgo cuando se dan de modo concurrente en un individuo.

Para ello, las incidencias observadas que alcanzan niveles de riesgo equivalentes a las que en las escalas quirúrgicas se recomienda profilaxis marcarán el extremo superior de la escala, y el extremo inferior lo marcan las circunstancias con incidencias de ETV constatadas, pero que en los 4 estratos habitualmente utilizados por los clínicos no precisan ninguna medida de prevención de ETV. No obstante, dentro de las circunstancias que están en cualquiera de los cuatro estratos hay diferencias de incidencia de hasta 10 veces, por lo que el rango de la escala se amplió para permitir discriminar entre ellas sin perder simplicidad.

De este modo, la correspondencia entre la incidencia observada de ETV y la ponderación que se le da en la escala se realiza aumentando un peso por cada decena que sobrepasa la incidencia precedente. En la siguiente tabla se muestra la tasa de incidencia y el peso propuesto.

ESCALA CLÁSICA DE RIESGO	ESCALA CLÁSICA INCIDENCIA DE ETV (%)	PESO PROPUESTO
Bajo	< 0,99	1
	1-9,9	2
Medio	10-19,9	3
Alto	20-29,9	4
	30-39,9	5
Muy alto	> 40	6

La escala de pesos que correspondía linealmente según la incidencia de ETV observada fue ajustada tras la validación de las indicaciones de profilaxis realizada por el consenso de expertos.

7) IDENTIFICACIÓN DEL CONSENSO DE EXPERTOS SOBRE LAS RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS

El objetivo fue detectar el consenso existente entre expertos sobre la prevención de ETV a realizar en una serie de escenarios clínicos realistas, en los que las evidencias científicas sobre cómo hacerlo son insuficientes al constituirse por combinación de circunstancias individuales.

El proceso de consenso se desarrolló con el método RAND de adecuación (RAM)[9,10]. Los panelistas calificaron las indicaciones del procedimiento en dos ocasiones en un proceso de doble ronda (Delphi modificado). En la primera de ellas cada panelista, por separado, dio su calificación a cada indicación. En la segunda ronda lo hicieron de nuevo, pero esta vez ya reunidos los expertos con un moderador experimentado en el uso del método RAM y conocedor de la bibliografía y la matriz de escenarios clínicos. En esta segunda ronda, cada panelista recibió un documento individual en el que aparece la distribución de las calificaciones de todos los panelistas en la primera de las rondas junto a la calificación que él o ella dio *(efecto situación propia respecto a los demás)*. A lo largo de la reunión se discutieron las calificaciones, haciendo énfasis en las áreas de desacuerdo, dando lugar, si ello fuera preciso, a cambios en la lista original de definiciones o indicaciones *(efecto interacción)*.

Tras la discusión se volvió a calificar individualmente cada capítulo de la lista de indicaciones *(efecto salvaguarda de la libertad del experto)*.

En ningún momento se trató de forzar el acuerdo, sino de discernir si las discrepancias en las calificaciones se deben bien a discrepancia clínica real sobre la indicación de profilaxis *(desacuerdo real)* o bien a cansancio o mala interpretación *(desacuerdo artefactado)*.

Cada indicación de profilaxis fue finalmente clasificada como adecuada, dudosa o inadecuada de acuerdo con la media de las calificaciones emitidas por los panelistas y el nivel de desacuerdo entre estos.

Los pasos para la ejecución del panel fueron los siguientes:

A. Selección del panel de expertos: los 9 expertos fueron seleccionados por su interés en el campo de la ETV, procurando un espectro amplio que representara todas las especialidades implicadas en esta patología y los diversos tipos de práctica clínica.

Así el panel se compuso de 2 médicos de familia, 3 internistas, 2 neumólogos, 1 hematólogo y 1 cirujano vascular.

B. Elaboración de la matriz de escenarios: se realizó desplegando las posibles combinaciones de las circunstancias de riesgo consideradas, agrupadas en capítulos separados.

Un capítulo para cada una de las 7 patologías y los 3 factores desencadenantes que se pueden observar independientemente de las patologías, las circunstancias restantes se clasificaron en factores predisponentes mayores y menores, atendiendo al riesgo absoluto que se les atribuye (4). Las combinaciones obtenidas se depuraron para que fuesen clínicamente relevantes, factibles y mutuamente excluyentes. Se obtuvieron de ese modo 8 capítulos con un total de 3.432 miniescenarios a calificar.

C. Primera ronda de calificación por los panelistas: cada panelista dispuso de la revisión bibliográfica sobre riesgos e indicaciones de profilaxis, junto a la matriz de escenarios clínicos agrupados en 8 capítulos.

Los expertos calificaron la adecuación de la indicación de profilaxis para cada escenario sobre una escala de 9 a 1, según criterio de beneficio/riesgo. La puntuación de 9 implica que el beneficio esperado supera netamente al riesgo de anticoagular, y de 1 que el beneficio esperado de aplicar medidas físicas supera netamente al riesgo de no hacerlo o de anticoagular, quedando el 5 para calificar tanto que beneficios y riesgos de las dos alternativas se igualan, que ninguna de las dos indicaciones es adecuada, o que el experto no tiene claro cómo calificar la indicación de profilaxis.

D. Evaluación del consenso: con las calificaciones de los 9 expertos, según la ubicación de la media se computa la adecuación de profilaxis en cada escenario. Se consideró como adecuados los medios físicos si la media se situaba en el rango 1-3 de la escala y no había desacuerdo, adecuada la anticoagulación si la media caía entre 7-9 sin desacuerdo, y como dudosa si había desacuerdo entre los panelistas o si la media quedaba en el rango 4-6 de la escala.

Se entiende por desacuerdo la falta de consenso, ya sea porque el grupo está polarizado en posiciones discrepantes (una parte de los panelistas en la zona medidas físicas y otra en la adecuación de anticoagulación, por ejemplo) o bien sus calificaciones están dispersas a lo largo de toda la gama entre el 1 y el 9. Para operativizar la situación de "desacuerdo", ésta se da si 3 o más de las calificaciones caen en los intervalos extremos opuestos (1-3 frente a 7-9).

E. Segunda ronda de calificación: tras el cálculo de la calificación de la primera ronda se remitió a cada panelista la matriz de escenarios con el tipo de acuerdo obtenido, la calificación anónima de los otros panelistas y la calificación que él dio, para discutirlo en la reunión del panel. La discusión se centró en los escenarios donde no había acuerdo o había dudas sobre la profilaxis a seguir (calificaciones 4-6 de la escala).

Discutidas las indicaciones, cada panelista calificó de nuevo individualmente la profilaxis adecuada a cada escenario. En esta segunda ronda se pudo especificar si la calificación 4-6 significaba incertidumbre entre las dos indicaciones, si ambas se consideraban adecuadas o si lo adecuado era no hacer ningún tipo de profilaxis.

8) VALIDACIÓN DE LA PONDERACIÓN ADJUDICADA A CADA FACTOR Y SUS COMBINACIONES

La suma de pesos que corresponde a cada miniescenario se computó como el riesgo global de ETV que conlleva dicha combinación de factores. Se eleva así la hipótesis de que la actuación profiláctica a aplicar en cada escenario es la recomendada para el nivel de riesgo alcanzado según las escalas de riesgo clásicas.

Al presentarse al panel los escenarios combinados, no se acompañó de ninguna indicación sobre la hipotética prevención que precisan.

Se realizó un análisis de consistencia entre la indicación de profilaxis que le corresponde según la escala "bajo-muy alto riesgo" a la suma obtenida por la combinación de pesos en cada escenario, frente a la indicación decidida por los panelistas. Comprobados los factores para los que la hipótesis de similitud era correcta, se corrigieron los pesos asignados en aquellos factores de riesgo para los que existiendo acuerdo de los expertos, éste no coincidía con los pesos atribuidos. A dichos pesos se les denominó "pesos ajustados", que obviamente no corresponden con los que teóricamente les corresponderían por su riesgo observado de ETV. Esta validación se realizó para 26 circunstancias de la actual guía para la versión de 2003 y se extrapolaron los mismos criterios a las 8 circunstancias restantes incluidasen PRETEMED 2007.

9) REVISIÓN EXTERNA DE PRETEMED-2007

En la versión actualizada de la guía se han incorporado nuevas evidencias sobre factores ya incluidos en la guía PRETEMED 2003 y se han identificado nuevos factores de riesgo.
En la versión actualizada se ha realizado: (i) una validación de los pesos asignados a los nuevos factores de riesgo, (ii) una revisión de los pesos asignados a los factores ya incluidos en PRETEMED 2003 cuando el riesgo se hubiera modificado sustancialmente a raíz de nuevas evidencias y (iii) una nueva validación de todas las recomendaciones.

En el proceso de la revisión externa se ha utilizado un método nominal de consenso en dos fases, en el que han participado 7 expertos propuestos por las sociedades científicas participantes en el desarrollo de la guía y que incluye las siguientes etapas:

Etapa 1: identificación de la opinión entre expertos mediante técnica Delphi
A cada panelista se le envió por correo: (i) un resumen narrativo de las evidencias para cada factor de riesgo; (ii) las recomendaciones sobre profilaxis; (iii) una hoja de balance con los hallazgos identificados en la revisión bibliográfica para cada factor; (iv) un cuestionario estructurado en el que se recaba información sobre los siguientes aspectos: grado de acuerdo con el peso asignado a cada circunstancia en relación con el riesgo encontrado de ETV, grado de acuerdo con las recomendaciones (escala de 1-9), opinión cualitativa sobre las recomendaciones, y estudios relevantes no incluidos en la revisión bibliográfica.

Posteriormente, se procesó la información de los cuestionarios y se remitieron a los panelistas los resultados en los que se señalaban los desacuerdos con las propuestas del grupo elaborador de guía y de los expertos entre sí.

Etapa 2: Identificación del consenso de expertos mediante técnica de grupo nominal
En esta segunda fase se desarrolló una reunión presencial de los expertos moderada por un miembro del grupo elaborador de la guía en el papel de facilitador. En esta sesión presencial se discutieron los desacuerdos encontrados en la primera fase y se identificó el consenso existente entre los panelistas, votando de forma anónima cuando no existía consenso.

10) ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Se estima que la vigencia de esta guía sea de 3 años, estando contemplada su actualización anual en el formato electrónico, o en un periodo menor si aparecen evidencias relevantes que modifiquen el grado de la recomendación o el peso del riesgo de ETV.
En la versión electrónica se incluye un buzón de sugerencias, para que los usuarios de la guía puedan aportar evidencias para actualizarla.

REFERENCIAS

1. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guideline Development Methods: Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers. [Internet]. London: NICE; 2006 [consultado 15 de mayo de 2007]. Disponible en: http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=422950.

2. GRADE working group. Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations. [Internet]. [consultado mayo de 2007]. Disponible en: http://www.gradeworkinggroup.org/

3. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No 2006/0I.

4. Alonso Ortiz del Río C, Medrano Ortega FJ, Romero Alonso A, Villar Conde E, Calderón Sandubete E, Marín León I, et al. Guía PRETEMED- 2003. Guía de profilaxis de enfermedad tromboembólica en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2003.

5. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17: 1-12.

6. Nuijten MJC, Antoñanzas Villar F, Cosa J, Nadipelli V, Rubio-Terrés C, Suárez C. Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients in Spain. Value Health 2003; 6: 126-136.

7. Brosa Riestra M, Rubio Terres C, Nadipelli V, Casado Collado A, Martínez Brotons F. Análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica. Farm Hosp 2003; 27: 210-218.

8. Lissovoy G, Subedi P. Prophylaxis Against Venous Thromboembolism in Seriously Ill Medical Patients: A US Perspective. Am J Manag Care 2002; 8: 1.082-1.088.

9. Fitch K, Bernstein S, Aguilar MD et al, eds. En: The RAND/UCLA appropiateness method user Ðs manual. Santa Mónica: RAND Health, 2001; 1.

10. Briones Pérez de la Blanca E, Marín León I, Álvarez Gil R, Reyes Domínguez A. Fundamentos de consenso en el ámbito de las ciencias de la salud. En: Berra de Unamuno A, Marín León I, Álvarez Gil R, eds. Metodología de expertos. Consenso en Medicina. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública, 1996; 13.

GUÍA PRETEMED 2007

HERRAMIENTAS DE APLICABILIDAD

5. HERRAMIENTAS DE APLICABILIDAD

A) LISTADO DE FACTORES: INCIDENCIA DE ETV Y PONDERACIÓN DEL RIESGO

FACTORES CONSTITUCIONALES	RIESGO DE ETV	PESOS AJUSTADOS
Edad › 60 años	4‰ personas/año	1
Embarazo	0,3‰ personas/año	1
Puerperio	3,2‰ personas/año	1
Embarazo y trombofilia	40‰	3
Con TVP previa	250‰	4
Sexo	Sin riesgo	0
HÁBITOS Y ESTILOS DE VIDA		
Encamamiento		
Encamamiento › 4 días en › 50 años	200‰	2
Hábito tabáquico. Más de 35 cig/día	0,3‰	1
Sedentarismo	Sin riesgo	0
Viaje en avión más de 6 horas		1
TEP	0,005‰	
TVP sintomática/asintomática	10‰	
Viaje en avión menos de 6 horas	0,003‰	0
FÁRMACOS E INTERVENCIONES		
Anticonceptivos		
1ª toma/primer semestre	0,66‰	1
3ª generación	0,15‰	1
Antidepresivos	14‰ personas/año	1
Antipsicóticos		
Haloperidol	26‰ personas/año	1
En general	19 ‰ personas/año	1
Catéter venoso central	0,5‰ catéter/día	1
Eritropoyetina	Desconocido	
Inhibidores de la aromatasa		
Letrozol	5,3‰ personas/año	1
Anastrozol	3,6‰ personas/año	1
Exemestane	4,3‰ personas/año	1
Marcapasos		
1er año de implantación sintomático/asintom.	234‰	
Tras 1er año	Sin riesgo	0
Tamoxifeno	8,3‰ personas/año	1
Raloxifeno	3,5‰ personas/año	1
A partir del 3er año	Sin riesgo	0
Terapia hormonal sustitutiva		
1er año	3,9‰ personas/año	1
Combinada (estrógenos + progestágenos)	3,2‰ personas/año	1

CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS AGUDAS	RIESGO DE ETV	PESOS AJUSTADOS
AVCA con parálisis MI	75‰	3
Deshidratación	Desconocido	
IAM	80‰	3
Infección aguda grave		
TEP	2,6‰	2
ETV sintomática/asintomática	156‰	
Insuficiencia cardíaca		
Clase III de la NYHA	20‰	2
Clase IV de la NYHA (ETV sintomática/asintomática)	217‰	3
Traumatismos de MI sin cirugía	100‰	3
CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS CRÓNICAS		
Diabetes mellitus	2,1‰	1
Enfermedad inflamatoria intestinal activa	10-60‰	2
ETV sintomática/asintomática	170‰	
EPOC descompensada grave	100‰	3
Hiperhomocisteinemia	10‰ personas/año	1
Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia	Desconocido	
Hiperlipoproteinemia A	1,5‰ personas/año	1
Infección VIH		
PostHAART	3,3‰ personas/año	1
PreHAART	0,05‰ personas/año	1
Mieloma múltiple		
Con quimioterapia	150‰	3
Con quimioterapia + Talidomida	340‰	4
Síndrome nefrótico	50‰	2
Insuficiencia renal crónica	Sin riesgo	0
Neoplasia		
En general	45‰ personas/año	2
Mama con quimioterapia	90‰ personas/año	4
Pulmón con cirugía	170‰ personas/año	4
Pulmón con quimioterapia	280‰ personas/año	4
Pulmón con metástasis	220‰ personas/año	4
Parálisis MMII como secuela de AVC	10‰	1
Obesidad (IMC › 30)	2‰ personas/año	1
Trombocitosis	Sin riesgo	0

CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS AGUDAS	RIESGO DE ETV	PESOS AJUSTADOS
Trombofilia		
Factor VIII ›150%	4‰	1
Factor V Leyden	6‰	1
Factor V Leyden › 60 años	25‰	2
Déficit proteína C o S	20‰	2
Déficit combinado (heterocigotos)	40‰	2
Déficit de antitrombina	40‰	2
Ac. antifosfolípidos	200‰	2
TVP previa		
En general	50‰	2
Tras 1er episodio espontáneo	120‰	3
Con trombofilia	350‰	5
Varices	Sin riesgo	0
Vasculitis		
Enfermedad de Beçhet	270‰	2
Wegener	70‰ personas/año	2
CIRCUNSTANCIAS SIN RIESGO DEMOSTRADO DE ETV En la revisión bibliográfica realizada para la elaboración de esta guía, no se identificaron evidencias de riesgo de ETV.		
Catéter epidural		
Dispositivo intrauterino (DIU)		
Estimuladores ováricos		
Etilismo		
Hemoglobinuria paroxística nocturna		
Hepatopatía		
Ocupación		
Ranelato de estroncio		
Síndrome mieloproliferativo		
Ubicación del paciente		

AVCA: Accidente vascular cerebral agudo; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HAART: Tratamiento antirretroviral de alta eficacia; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: Índice de masa corporal; MMII: Miembros inferiores; NYHA: New York Heart Association; TEP: Tromboembolismo pulmonar; TVP: Trombosis venosa profunda previa; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

B) RECOMENDACIONES

R1 No se recomienda profilaxis para ETV cuando la edad es el único factor de riesgo.

R2 Se sugiere profilaxis con HBPM, desde el comienzo del embarazo, en embarazadas de riesgo elevado de ETV.

R3 Se sugiere profilaxis con HBPM en embarazadas o puérperas encamadas y con otro factor de riesgo o en no encamadas si existen dos circunstancias clínicas de riesgo (consenso del panel de expertos).

R4 Se sugiere individualizar la indicación de profilaxis en embarazadas con trombofilia sin ETV previa según el riesgo específico del tipo de trombofilia (consenso del panel de expertos).

R5 Se recomienda no considerar el sexo de las personas como un factor de riesgo de ETV.

R6* Se recomienda profilaxis con HBPM al menos durante 10 días en pacientes mayores de 50 años encamados más de 4 días por procesos médicos agudos.

R7 No se recomienda profilaxis de ETV cuando el hábito tabáquico es el único factor de riesgo.

R8 Se recomienda no considerar el sedentarismo como un factor de riesgo de ETV.

R9 Se recomienda profilaxis con HBPM o medidas profilácticas físicas, cuando el viaje es en avión, hay alto riesgo de inmovilización, la duración es mayor de 6 horas y concurren factores individuales de riesgo de ETV.

R10 No se recomienda profilaxis de ETV cuando el tratamiento con anticonceptivos hormonales es el único factor de riesgo.

R11 No se recomienda profilaxis de ETV cuando el tratamiento con antidepresivos es el único factor de riesgo.

R12 No se recomienda profilaxis de ETV cuando el tratamiento con antipsicóticos es el único factor de riesgo.

R13 No se recomienda profilaxis sistemática de ETV cuando la presencia de un catéter venoso central es el único factor de riesgo (consenso del panel de expertos).

* Esta recomendación puede ser utilizada como indicador de implantación de buenas práctica dado la buena evidencia que la apoya.

R14 Las evidencias disponibles en el momento actual no permiten establecer recomendaciones específicas de profilaxis de ETV en pacientes que reciben tratamiento con eritropoyetina.

R15 No se recomienda profilaxis de ETV cuando el tratamiento con inhibidores de la aromatasa es el único factor de riesgo.

R16 No se recomienda profilaxis de ETV en el período posterior a la implantación de un marcapasos.

R17 No se recomienda profilaxis de ETV cuando el tratamiento con tamoxifeno/raloxifeno es el único factor de riesgo. Las recomendaciones aplicables a las mujeres en tratamiento con tamoxifeno/raloxifeno por cáncer de mama se recogen en la sección de neoplasias.

R18 No se recomienda profilaxis de ETV cuando la terapia hormonal sustitutiva es el único factor de riesgo.

R19 Se recomienda profilaxis con HBPM en pacientes con AVCA isquémico con déficit motor en MMII y bajo riesgo de hemorragia intracraneal.

R20 Se sugiere profilaxis con HBPM a partir del 3er día en pacientes con AVCA hemorrágico con déficit motor en MMII tras excluir aneurismas o malformación arterio-venosa (consenso de otras guías de práctica clínica).

R21 Las evidencias disponibles en el momento actual no permiten establecer recomendaciones específicas sobre la profilaxis con medidas físicas en pacientes con AVCA.

R22 Las evidencias disponibles en el momento actual no permiten establecer recomendaciones específicas de profilaxis de ETV en pacientes con deshidratación.

R23 Se recomienda profilaxis con HBPM en pacientes con IAM hospitalizados, si no estuviese incorporada previamente al tratamiento.

R24 Se recomienda profilaxis con HBPM durante al menos 10 días en pacientes con infección aguda grave encamados.

R25 Se sugiere profilaxis con HBPM en pacientes con infección aguda grave no encamados en función de la coexistencia de otros factores de riesgo.

R26 Se recomienda profilaxis con HBPM (Fondaparinux puede ser una alternativa eficaz) durante el periodo de ingreso hospitalario en pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV de la NYHA.

R27 Se sugiere profilaxis con HBPM (Fondaparinux puede ser una alternativa eficaz) en los pacientes con insuficiencia cardíaca clase III de la NYHA si se asocia a otros factores de riesgo (edad › 60 años, obesidad y/o encamamiento).

R28 Se recomienda profilaxis con HBPM en pacientes con traumatismo del miembro inferior con fractura durante el periodo de inmovilización con férula o vendaje del miembro afectado.

R29 Se sugiere profilaxis con HBPM en pacientes con traumatismo del miembro inferior sin fractura en función de la presencia de otros factores de riesgo.

R30 No se recomienda profilaxis para ETV cuando la diabetes mellitus es el único factor de riesgo.

R31 Se sugiere profilaxis con HBPM en brotes de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal cuando exista encamamiento o se asocien otras circunstancias de riesgo, salvo que existan contraindicaciones como la presencia de hemorragia digestiva activa.

R32 Se recomienda profilaxis con HBPM en todos los pacientes con EPOC descompensada mientras estén encamados o cuando se asocien otros factores de riesgo.

R33 No se recomienda profilaxis para ETV en pacientes con EPOC estable en ausencia de otros factores de riesgo.

R34 No se recomienda profilaxis para ETV en pacientes con hiperhomocisteinemia que no presenten otros factores de riesgo.

R35 Las evidencias disponibles en el momento actual no permiten establecer recomendaciones específicas de profilaxis de ETV en pacientes con hiperlipidemia.

R36 No se recomienda profilaxis para ETV cuando la infección VIH es el único factor de riesgo.

R37 Se sugiere profilaxis con HBPM en pacientes con mieloma múltiple en tratamiento quimioterápico y talidomida durante el primer año de tratamiento.

R38 Se sugiere profilaxis con HBPM en pacientes con síndrome nefrótico asociado a otros factores de riesgo, como el ingreso hospitalario o mientras exista encamamiento.

R39 Se recomienda no considerar la insuficiencia renal crónica como un factor de riesgo de ETV.

R40 No se recomienda profilaxis para ETV en pacientes con neoplasias que no reciban tratamiento quimioterápico y no tengan otros factores de riesgo asociados.

R41 No se recomienda profilaxis para ETV cuando la obesidad es el único factor de riesgo.

R42 No se recomienda profilaxis para ETV cuando la parálisis de miembros inferiores como secuela de un ACVA es el único factor de riesgo.

R43 Se recomienda no considerar la trombocitosis como un factor de riesgo de ETV.

R44 No se recomienda profilaxis para ETV en sujetos con trombofilia sin antecedente de ETV.

R45 Se recomienda profilaxis con HBPM en sujetos con trombofilia y antecedente de ETV previa cuando hay exposición a otro factor de riesgo intercurrente y mientras persista la exposición.

R46 No se recomienda de forma sistemática profilaxis para ETV cuando la trombosis venosa profunda y/o trombosis venosa superficial previa son los únicos factores de riesgo.

R47 No se recomienda de forma sistemática profilaxis para ETV cuando la existencia de varices es el único factor de riesgo.

R48 No se recomienda de forma sistemática profilaxis para ETV cuando la vasculitis es el único factor de riesgo.

C) TABLA PARA EL CÁLCULO DEL RIESGO DE ETV EN PROCESOS MÉDICOS E INDICACIONES DE TROMBOPROFILAXIS

	PESOS AJUSTADOS		
	1	2	3
PROCESOS PRECIPITANTES	Embarazo/puerperio [a] Viajes en avión › 6 horas	Enfermedad inflamatoria intestinal activa Infección aguda grave Insuficiencia cardíaca clase III Neoplasia	AVCA con parálisis de miembros inferiores EPOC con descompensación grave Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardíaca clase IV Mieloma con quimioterapia[d] Traumatismos de MMII sin cirugía
PROCESOS ASOCIADOS	Diabetes mellitus Hiperhomocisteinemia Infección por VIH Parálisis de MMII TVS previa	Síndrome nefrótico Trombofilia[b] TVP previa[c] Vasculitis (Beçhet/Wegener)	
FÁRMACOS	Anticonceptivos hormonales Antidepresivos Antipsicóticos Inhibidores de la aromatasa Tamoxifeno-Raloxifeno Terapia hormonal sustitutiva	Quimioterapia	
OTROS	Catéter venoso central Edad › 60 años Obesidad (IMC › 28) Tabaquismo › 35 cigarrillos/día	Encamamiento > 4 días	

AVCA: Accidente vascular cerebral agudo; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: Índice de masa corporal; MMII: Miembros inferiores; TVP: Trombosis venosa profunda previa; TVS: Trombosis venosa superficial; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
(a) PESO 3 si: embarazo y trombofilia; PESO 4 si: embarazo y TVP previa.
(b) PESO 2 si: factor V de Leyden en › 60 años, déficit de proteína S o C, déficit combinado, déficit de antitrombina, anticuerpos antifosfolípidos.
PESO 1 si: factor VIII › 150% o Factor V de Leyden en < 60 años.
(c) PESO 3 si: TVP previa espontánea.
PESO 5 si: TVP previa y trombofilia.
(d) PESO 4 si: mieloma en tratamiento con quimioterapia y talidomida.

CÁLCULO DEL RIESGO AJUSTADO (RA)

RA = Suma de pesos de los distintos procesos precipitantes (rojo) + suma de pesos de otras circunstancias de riesgo (verde).

Esta fórmula sólo puede aplicarse si su paciente presenta al menos un proceso precipitante o un proceso asociado con peso ajustado ≥ 2.

RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS DE ETV

Riesgo ajustado	Recomendación
1-3	Considerar el uso de medidas físicas
4	**Se sugiere** profilaxis con HBPM
› 4	**Se recomienda** profilaxis con HBPM

D) CUADRO RESUMEN DE MEDIDAS DE TROMBOPROFILAXIS

Grupo	Especialidad farmacéutica	Dosis / día	Contraindicaciones	Efectos adversos
MEDIDAS FARMACOLÓGICAS ⚠ Todos los fármacos aquí mostrados pueden producir hemorragias graves				
HBPM	**Bemiparina** Hibor®	3.500 UI (0,2 ml)	Alergia a heparina Trombopenia Hemorragias Trombopenia Reacciones alérgicas Reacciones locales	
	Dalteparina Boxol® Fragmin®	5.000 UI (0,2 ml)		
	Enoxaparina Clexane® Decipar®	4.000 UI/20 mg		
	Nadroparina Fraxiparina®	3.800 UI/0,4 ml (50-70 kg) 5.700 UI/0,6 ml (›70 kg)		
	Tinzaparina Imnohep®	3.500 UI/0,35 ml (50-70 Kg) 4.500 UI/0,45 ml (70 Kg)		
Inhibidores indirectos del factor Xa	**Fondaparinux** Arixtra®	2,5 mg	Hipersensibilidad Hemorragia activa Endocarditis bacteriana aguda Insuficiencia renal aguda grave	Hemorragias
ACO	**Acenocumarol** Sintrom® 1 y 4 mg		Embarazo Diátesis hemorrágica Hemorragia grave activa Hemorragia intracraneal reciente Traumatismo o cirugía reciente ocular o SNC Dificultades para el correcto cumplimento	Hemorragias Molestias gastrointestinales Reacciones alérgicas
	Warfarina Aldocumar® 1,3,5 y 10 mg	Variable para mantener INR entre 2-3		
MEDIDAS FÍSICAS				
Generales	Trendelemburg Movilización precoz	NA	No	No
Compresión elástica externa	Medias elásticas	NA	Isquemia arterial Edema secundario a insuficiencia cardíaca Gangrena de miembros inferiores	No
Presoterapia intermitente	Dispositivos de compresión neumática	NA	Trombosis venosa profunda (fase aguda) Varicoflebitis, celulitis Insuficiencia cardíaca Isquemia arterial	Isquemia arterial

ACO: Anticoagulantes orales; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; INR: Índice Internacional Normalizado;
NA: No aplicable; SNC: Sistema nervioso central; UI: Unidades internacionales.

GUÍA PRETEMED 2007

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE FACTORES DE RIESGO Y DE INTERVENCIONES DE PREVENCIÓN DE LA ETV

I. FACTORES CONSTITUCIONALES

Edad

Riesgo de ETV

Todos los estudios localizados y analizados (Silverstein/4; Anderson/3; Oger/4; Stein/2; Tsai/5) [1-5] mostraron una asociación entre la edad y el desarrollo de trombosis venosa profunda (TVP), existiendo un aumento casi lineal de la incidencia de TVP con la edad excepto en los sujetos mayores de 80 años, en los cuáles podía haberse dado un fenómeno de infraestimación. El riesgo relativo (RR) en los mayores de 60 años fue aproximadamente de 4 con respecto a los menores de 60 años (Hansson/5)[6]. En los dos estudios de cohortes de mayor calidad, la incidencia por grupos de edad por 1.000 persona-año fue de 1,56 entre 50-60 años, 4,6 entre 60-70 años y de 6,25 entre 70-80 años. El riesgo fue menor cuando se analizó la edad como factor independiente con una *odds ratio* (OR) de 1,6 (IC 95%: 1,3-1,9) (Cogo/3) [7].

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos valida la ponderación de la edad cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de bajo riesgo: **peso 1.**

Recomendaciones

R1	**No se recomienda** profilaxis para enfermedad tromboembólica venosa (ETV) cuando la edad es el único factor de riesgo.

Embarazo y puerperio

Riesgo de ETV

En varios estudios retrospectivos de calidad intermedia y baja (James/4; McColl/4; Rudigoz/4; Weiss/2) [8-11] se midió la incidencia de TVP en diferentes poblaciones de mujeres embarazadas y se encontró una tasa entre 0,26–0,7‰ (1 caso de TVP por cada 1.500-3.500 embarazos). Sólo un estudio (Salonen/5) [12], en el que se comparó la incidencia entre embarazadas y no embarazadas, mostró una mayor incidencia en el tercer trimestre (1,23 por 1.000 mujeres/año, aumento absoluto del riesgo (AAR) de 1‰). En un estudio de casos y controles (Samama/4) [13] el aumento de riesgo de TVP en embarazadas se cifraba en una OR de 11, 4 (IC95%:1,4-93) y cuando se analizó el antecedente de embarazo se obtuvo un aumento del riesgo en mujeres con más de tres embarazos previos (OR: 1,74; IC95%: 1,06-2,87).

Se detectaron algunos factores asociados a mayor riesgo de TVP durante el embarazo (Friedrich/3) [14]: trombofilia (Riesgo absoluto (RA) del 4%), amenaza de parto prematuro con reposo de al menos tres días (OR: 18), varices en miembros inferiores (OR: 11) y edad mayor de 35 años (OR: 4,6). En un estudio transversal (Ginsberg /4) [15] que analizó la incidencia por trimestre del embarazo, no se encontraron diferencias significativas. En cuanto al puerperio (periodo comprendido entre los 2 días y las 6 semanas tras el parto) en el estudio de Salonen la incidencia de ETV fue de 3,2‰ mujeres/año con un aumento absoluto del riesgo (AAR) del 2‰. El estudio poblacional de Heit (/5) [16] confirmó que el antecedente de TVP en embarazos o puerperios previos no es un factor de riesgo de recurrencias. Por otro lado, dos estudios analizaron la recurrencia durante el embarazo. En el primero de ellos, prospectivo (Bril-Edwards/4) [17], se encontró una tasa de recurrencia del 2,5%, todos los casos ocurrieron en mujeres en las que el episodio previo de TVP fue idiopático o con trombofilia; en el otro, retrospectivo (Pabinger/3)(18), se halló una tasa de recurrencia del 11%.

Intervenciones de profilaxis

Hay varios estudios prospectivos de prevención de ETV durante el embarazo y el puerperio. Todos son series de casos o ensayos clínicos abiertos y no controlados. En el estudio de Sanson/4 [19] se revisaron las once series publicadas hasta 1997 y diez cohortes hospitalarias no publicadas, en las que 486 mujeres utilizaron diversas heparinas de bajo peso molecular (HBPM), principalmente nadroparina y enoxaparina, a dosis equivalentes a 5.000 U/día. En este conjunto de mujeres, la incidencia fue de 3 episodios con una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 3,2%, número necesario para prevenir (NNP) de 31, sin ninguna complicación hemorrágica grave y escasas complicaciones alérgicas tópicas (0,6%), que obligaran a suspender el tratamiento. Con posterioridad a 1997 se obtuvieron resultados parecidos en tres series de casos de calidad intermedia (Rey/3; Bombeli/3; Blomback/3) [20-22]. En una revisión Cochrane (Gates/7) [23] en la que se incluyeron ocho estudios con un total de 649 mujeres se concluyó que no existía suficiente evidencia en la que basar las recomendaciones de profilaxis durante el embarazo y el puerperio, dado el reducido tamaño muestral y la multiplicidad de medidas profilácticas utilizadas.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia	El panel de expertos valida la ponderación del embarazo y puerperio cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de bajo riesgo: **peso 1.**

Recomendaciones

R2	**Se sugiere** profilaxis con HBPM, desde el comienzo del embarazo, en embarazadas de riesgo elevado de ETV.
R3 (consenso del panel de expertos)	**Se sugiere** profilaxis con HBPM en embarazadas o puérperas encamadas y con otro factor de riesgo o en no encamadas si existen dos circunstancias clínicas de riesgo.
R4 (consenso del panel de expertos)	**Se sugiere** individualizar la indicación de profilaxis en embarazadas con trombofilia sin ETV previa según el riesgo específico del tipo de trombofilia.

Sexo

Riesgo de ETV

En dos estudios (Tsai/5; Cogo/3) [5],[7] se encontraron pequeñas diferencias en la incidencia de ETV en relación con el sexo (relación hombre/mujer: 1,2-1,4/1), que no se corroboran en otros trabajos (Silverstein/4; Anderson/3; Stein/3; Nordstrom/4; Quinn/2) [1], [2], [4], [24], [25]. El incremento observado en hombres en algunos estudios podría explicarse por su mayor morbilidad y no por el sexo en sí (Tsai/5) [5].

Recomendaciones

R5	**Se recomienda** no considerar el sexo de las personas como un factor de riesgo de ETV.

II. HÁBITOS Y ESTILOS DE VIDA

Encamamiento y/o inmovilización

Riesgo de ETV

En un estudio, de baja calidad (Gibbs/2) [26], se analizó el riesgo de TVP en pacientes recientemente hospitalizados y encamados. Los datos se obtuvieron a partir de necropsias. El aumento de TVP se relacionó con el tiempo de encamamiento sin profilaxis, especialmente en mayores de 50 años, independientemente de la enfermedad que motivó el ingreso. En este trabajo no se estudió la inmovilización en personas no hospitalizadas.

Intervenciones de profilaxis

El ensayo clínico aleatorizado (ECA) MEDENOX (Alikhan /5) [27] estudió el efecto de la prevención de ETV con 40 mg de enoxaparina en pacientes hospitalizados por un proceso médico agudo y que requerían inmovilización (andar de forma autónoma una distancia menor de diez metros). A los 14 días, el porcentaje de pacientes que sufrieron una ETV fue mayor en el grupo que recibió placebo (20,3%) que en el grupo tratado (9%), la RAR fue del 11,3%, con un aumento de complicaciones de hemorragias mayores del 0,56%. Por tanto, por cada 9

pacientes tratados se evita una ETV, es decir, que de las 200 ETV que se producirían en 1.000 pacientes médicos hospitalizados y encamados 2 semanas, la profilaxis de todos evitaría 110 ETV, con el riesgo de provocar 6 hemorragias mayores más que sin profilaxis, 3 de ellas fatales.

Se conocen datos preliminares de estudios con profilaxis prolongada en pacientes con patología médica. Es posible que tras la publicación de los resultados definitivos y el análisis del riesgo-beneficio se modifique la recomendación sobre la duración de la profilaxis en este tipo de pacientes.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia	El panel de expertos validó la ponderación del encamamiento/inmovilización cuando se combina con otras circunstancias como un factor de riesgo bajo: **peso 2**.

Recomendaciones

R6*	**Se recomienda** profilaxis con HBPM al menos durante 10 días en pacientes mayores de 50 años encamados más de 4 días por procesos médicos agudos.

*Esta recomendación puede ser utilizada como indicador de implantación de buenas práctica dado la buena evidencia que la apoya.

Hábito tabáquico

Riesgo de ETV

Se identificaron dos estudios poblacionales, uno de cohortes (Goldhaber/5) [28], y otro de casos y controles (Heit/3) [16] sobre la relación entre el hábito tabáquico y la ETV. En el estudio de

cohortes se encontró un significativo mayor riesgo de TVP primaria en el grupo de fumadores de más de 35 cigarrillos/día (cig/día), respecto al de no fumadores (RR: 3,3; IC95%: 1,7-6,5). En los estratos en los que el riesgo no fue significativo (1-14, 15-24, 25-34 cig/día) existió una correlación directa entre la magnitud del riesgo y el número de cigarrillos consumidos. Cuando concurrieron otros factores de riesgo (obesidad, sedentarismo, varices, embarazo) también fue significativo el aumento de TVP en fumadores de más de 25 cig/día (RR: 1,8; IC95%: 1,2-2,9). En el estudio de casos-controles no se encontraron diferencias de riesgo entre los grupos de fumadores (no se analizaron estratos), no fumadores y ex fumadores. En ninguno de los dos estudios se encontraron diferencias de riesgo entre el estatus de no-fumador y ex fumador, aunque tampoco se especificaba el período transcurrido desde que se dejó de fumar.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en sujetos fumadores.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos validó la ponderación del hábito tabáquico cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Recomendaciones

R7	**No se recomienda** profilaxis de ETV cuando el hábito tabáquico es el único factor de riesgo.

Sedentarismo

Riesgo de ETV

En una cohorte de calidad alta (Tsai/5) [5] en la que se evaluó la asociación entre la actividad física y la TVP no se encontró una mayor incidencia de ETV en las personas con hábito de vida más sedentario.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en sujetos con estilo de vida sedentario.

Recomendaciones

R8	**Se recomienda** no considerar el sedentarismo como un factor de riesgo de ETV.

Viajes

Riesgo de ETV

El avión es el único medio de transporte que ha sido asociado al riesgo de desarrollar ETV. En otros medios, el riesgo no está demostrado (Kraaijenhagen/5) [29]. El riesgo estaría en función de la duración del vuelo (presente en vuelos de más de 6 horas de duración y sólo en sujetos que presenten otros factores de riesgo adicionales).

En varias cohortes (Lapostolle/5, Pérez-Rodríguez/4, Hertzberg/2) [30-32] se encontraron incidencias de tromboembolismo pulmonar (TEP) entre 0,0016‰ y 0,0048‰. En otros trabajos se encontraron incidencias más elevadas: 0,032‰ para TEP y 0,083‰ para TVP (Paganin/2) [33], y hasta de un 10‰ de ETV (Hughes/5) [34] cuando se realizó búsqueda activa de casos mediante eco-Doppler.

Respecto a la duración y condiciones de vuelo, en un estudio australiano de cohortes retrospectiva (Kelman/1) [35] la incidencia varió entre 0,009‰ en viajes de menos de 8 horas de duración a 0,033‰ en viajes de más de 8 horas. El RR en un estudio de cohortes (Schwarz/5) [36] en vuelos de más de 8 horas fue de 2,85. Por otro lado, en un estudio prospectivo de 6 meses de seguimiento (Jacobson/2) [37] no se encontraron episodios trombóticos al comparar 180 pasajeros en "clase económica" con 719 pasajeros en "clase preferente", en vuelos de aproximadamente 11 horas. No obstante, los niveles de dímero D aumentaron en un 10% del total de los pasajeros, indicando un incremento de la actividad trombótica que podría iniciar el desarrollo de pequeños trombos asintomáticos y no detectables por pruebas de imagen.

En estudios de casos y controles (Samama/1, Martinelli/2, Gajic/1, Arya/3) [13], [38-39-40], al igual que en los descritos anteriormente, los pasajeros de vuelos de duración superior a 6-8 horas presentaron un riesgo mayor de ETV (OR entre 2 y 3), que se potenciaba con la presencia de otros factores, como la trombofilia y el uso de anticonceptivos orales.

Respecto a la concurrencia de otros factores de riesgo, en dos series de casos (Ribier/2; McQuillan/2) [41-42] se destacan como factores de riesgo predisponentes la asociación del viajero con: varices de MMII, antecedentes de ETV, utilización de THS o anticonceptivos orales, cirugía reciente, neoplasia, insuficiencia cardíaca y factor V Leiden. En otros trabajos de calidad intermedia y baja (Ferrari/3; Tardy/3; Eklof/2) [43-45] no se encontró asociación con otros factores de riesgo.

Intervenciones de profilaxis

En varios ECA (Scurr/5, Belcaro/4, Cesarone /3, Cesarone/ 3) [46-49] en los que se analizó el efecto de las medias de compresión elástica gradual en la prevención de la ETV durante vuelos de larga duración, se obtuvieron beneficios relevantes en pacientes de medio y alto riesgo, pero ninguno en los de bajo riesgo. En otros dos ensayos clínicos se evaluó el efecto del Pycnogenol (una mezcla natural de bioflavonoides) frente a placebo usado de forma aislada (Belcaro/3) [50], o asociado a nattokinase (enzima fibrinolítico) (Cesarone/3) [51]. En ambos se obtuvieron diferencias significativas a favor del tratamiento.

En un ECA de calidad alta (Cesarone/5) [52], se evaluó la eficacia de enoxaparina en dosis única de 1 mg/kg peso frente a acido acetil salicílico (AAS) y a placebo en sujetos de alto riesgo de TVP (viaje de avión de más de 10 horas de duración). El estudio mostró una reducción de la incidencia de TVP en el grupo de pacientes con HBPM (0%) respecto al grupo placebo (4,8%) y al grupo con AAS (3,6%).

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos validó la ponderación de los viajes en avión durante más de 6 horas cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1**.

Recomendaciones

R9	**Se recomienda** profilaxis con HBPM o medidas profilácticas físicas, cuando el viaje es en avión, hay alto riesgo de inmovilización, la duración es mayor de 6 horas y concurren factores individuales de riesgo de ETV.

III. FÁRMACOS E INTERVENCIONES

Anticonceptivos hormonales

Riesgo de ETV

En un estudio de calidad alta (Vanderbrouke/5) [53], que incluyó mujeres que utilizaban anticonceptivos hormonales orales (ACHO) de las tres generaciones, se encontró un riesgo de ETV de 4 a 5 veces superior respecto a las que no estaban sometidas a este tratamiento.

Los ACHO de tercera generación (3.ª G) se asocian a un mayor riesgo de ETV, aunque la diferencia es ligera con respecto a los de segunda generación (2.ª G). Un metaanálisis (MA) de calidad excelente (Kemmeren/7) [54] avaló esta afirmación. Tal efecto parece deberse al componente progestágeno de los ACHO, observándose que los ACHO que contienen desogestrel o gestodeno (3.ª G) tienen un riesgo 1,7 veces superior al de los que contienen levonorgestrel (2.ª G). En términos absolutos, el exceso de riesgo de ETV con el uso de ACHO de 3.ª G con respecto a los de 2ª G es de 1,5 por 10.000 mujeres/año; teóricamente cuatro muertes por millón de mujeres/año que usan ACHO podrían evitarse si se tratase con los de segunda generación.

Un solo estudio de calidad intermedia (Vasilakis/4) [55] abordó el análisis del riesgo de ETV asociado al uso de ACHO en su formulación como "píldora del día después". En dicho trabajo no hubo ningún caso de ETV con las dos dosis del ACHO utilizadas.

El sobrepeso, el tabaquismo y la trombofilia fueron los factores biológicos o clínicos mejor estudiados que se asociaron a TVP en consumidoras de ACHO.

En estudios de calidad intermedia (Jick/4; Farmer/4) [56-57] se objetivó entre 3 y 6 veces mayor riesgo de ETV en usuarias de ACHO con sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) > 25). También el hábito tabáquico (más de 1 paquete de cig/día) se asoció con un riesgo doble de ETV. Las trombofilias y entre ellas la más frecuente, la presencia del factor V Leiden, se asociaron a un riesgo de ETV entre 15 y 30 veces superior en los seis primeros meses de utilización de los ACHO (Bloemenkamp/ 4) [58].

En cuanto a la relación entre la duración del tratamiento y el riesgo de ETV, en un estudio de calidad intermedia (Jick/4) se constató [56] una incidencia hasta 4 veces superior en los primeros 6 meses y 2,5 veces mayor durante el primer año, mientras que tras el primer año el riesgo era sólo del doble. En un metaanálisis (Kemmeren/7) [54] se observó que en las mujeres que usaban ACHO de 3.ª G por primera vez, el riesgo era 3 veces superior respecto a las que ya lo habían tomado en otras ocasiones. De todo lo anterior se deduce que las mujeres con mayor riesgo son las que toman por primera vez ACHO y llevan menos de un año de tratamiento.

Un estudio de cohorte comunitaria que siguió a pacientes con TVP previa (Heit/5) (16) confirmó que el uso previo de ACHO no aumentaba el riesgo de recurrencia de ETV.

En un estudio retrospectivo de baja calidad (Lidegaard/2) [59], que hacía referencia al riesgo de TVP asociado al uso de anticonceptivos orales que incluyen un antiandrógeno (acetato de ciproterona) en su formulación, concluyó que tienen el mismo riesgo absoluto que los anticonceptivos convencionales, incluyendo aquellos que tienen levonorgestrel.

En un estudio de calidad alta (Conard/5) [60] no se encontró asociación entre el riesgo de ETV y el uso de altas dosis de progestágenos (clormadinona acetato), como contraceptivo (RR: 0,8; IC 95% : 0.2-3.9).

En cuanto al uso de anticonceptivos transdérmicos, la información aportada por dos estudios de casos y controles de calidad alta es controvertida (Cole/5; Jick/ 5) [61, 62]. El estudio de Cole, encontró que las mujeres en tratamiento con parches anticonceptivos tienen el doble de riesgo que las que toman ACHO con norgestimato (OR: 2,4; IC 95% (1,1-5,5). Por otro lado, el trabajo de Jick no mostró diferencias en el riesgo de ETV no fatal entre mujeres que inician anticoncepción con parches transdérmicos o con ACHO que contienen norgestimato como progestágeno (OR: 0,9; IC 95% : (0,5-1,6).

Intervenciones de profilaxis

No se ha identificado ningún ECA que estudie el efecto de prevención de ETV relacionada con el uso de anticonceptivos hormonales.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia-alta	El panel de expertos validó la ponderación del tratamiento con anticonceptivos hormonales cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Recomendaciones

R10	**No se recomienda** profilaxis de ETV cuando el tratamiento con anticonceptivos hormonales es el único factor de riesgo.

Antidepresivos

Riesgo de ETV

En una cohorte retrospectiva de pacientes mayores de 65 años (Ray/4) [63], se encontró una incidencia de ETV de 14,3 casos por 1.000 personas/año en los tratados con cualquier clase de antidepresivo frente a 12 casos por 1.000 personas/año en el grupo control (RR: 1,04; IC95%: 0,94-1,15). Sin embargo, otro estudio caso-control de calidad intermedia (Parkin/4) [64] que incluyó pacientes más jóvenes sin otros factores de riesgo, mostró que los pacientes en tratamiento antidepresivo tenían un riesgo casi 5 veces mayor de presentar un embolismo pulmonar fatal (OR: 4,9; IC95%: 1,1-22,5).

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en sujetos en tratamiento con antidepresivos.

Recomendaciones

Evidencias de calidad intermedia	El panel de expertos validó la ponderación de la toma de antidepresivos cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Nivel de riesgo

R11	**No se recomienda** profilaxis de ETV cuando el tratamiento con antidepresivos es el único factor de riesgo.

Antipsicóticos

Riesgo de ETV

En un estudio (Ray/4) [63] no se encontró un mayor riesgo de ETV cuando se consideraron de forma conjunta todas las clases de antipsicóticos. La incidencia de ETV fue de 19,2 casos por 1.000 personas/año frente a 12 casos por 1.000 personas/año en el grupo control (RR: 1,1; IC95%: 0,95-1,27). Sin embargo, el riesgo fue mayor en el subgrupo de pacientes en tratamiento con butirofenonas (RR: 1,43; IC95: 1,18-1,74). Por otro lado, en otro estudio de cohortes de calidad intermedia (Liperoti/4) [65] se encontró un riesgo aumentado de ETV en los pacientes mayores de 65 años que recibían antipsicóticos no convencionales como la risperidona (RR: 1,98; IC95%:1,40-2,78).

En dos estudios caso-control de calidad intermedia (Parkin/4 y Zornberg/4) [64] [66] se encontró que el tratamiento con antipsicóticos convencionales constituía un factor de riesgo para el desarrollo de ETV. En el primero, el grupo de pacientes tratados con antipsicóticos

tuvo un riesgo 13 veces mayor de presentar un embolismo pulmonar fatal (OR: 13,3; IC95%: 2,3-76,3) y en el segundo, en pacientes menores de 60 años, el riesgo de ETV fue 7 veces superior (OR: 7,1; IC95%: 2,3-21,9). A diferencia de lo que ocurría en el estudio de Ray, en estos dos últimos estudios los antipsicóticos considerados de baja potencia fueron los que mostraron un mayor riesgo.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en sujetos en tratamiento con fármacos antipsicóticos

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia	El panel de expertos valida la ponderación de la toma de antipsicóticos cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Recomendaciones

R12	**No se recomienda** profilaxis de ETV cuando el tratamiento con antipsicóticos es el único factor de riesgo.

Catéter venoso central

Riesgo de ETV

La incidencia de TVP asociada a catéter venoso central (CVC) se ha estimado en 0,33-0,92‰ catéter/día, cuando se realiza flebografía para evaluar síntomas sugestivos de TVP (Gould/4; Grove/3; Mc Donald/3; Torramade/2; Lee/5; Cortelezzi/5) [67-72]. La incidencia es mayor cuando se realiza una búsqueda activa de TVP (sintomática o no), con cifras que varían del 60% (Monreal/3) [73] al 12% (Luciani/4) [74]. La mayoría de los sujetos incluidos en dichos estudios son pacientes oncológicos o con nutrición parenteral. En los escasos estudios en

los que el análisis se realiza controlando otros factores de riesgo, el catéter venoso central se comporta como un factor de riesgo independiente. Los factores asociados a un mayor riesgo son el aumento de diámetro del catéter, inserción por vía subclavia izquierda (67), ubicación incorrecta del catéter (craneal a la unión entre vena cava superior y venas innominadas) (74), haber tenido un CVC previamente y más de un intento de inserción (71). También se ha visto un mayor riesgo en pacientes portadores heterocigotos de factor V Leyden (Mandala/3) (75).

La incidencia ha disminuido con el transcurso del tiempo, no encontrándose riesgo elevado de ETV con los nuevos tipos de catéter (Couban/5; Verso/5; Karthaus/5) (76-78)

No se puede extraer ninguna conclusión sobre la relación entre el tiempo transcurrido desde la implantación y la aparición de TVP, siendo los resultados de estudios similares discordantes, aunque existe una tendencia a mayor incidencia entre la 2.ª y 4.ª semana.

Intervenciones de profilaxis

En un metaanálisis (Randolph/7) (79) de siete ECA se analizó la eficacia de distintos tipos de regímenes de heparina para la prevención de TVP asociada al uso de catéter venoso central, sin aportar los resultados de los estudios individuales. Globalmente se encontró una reducción del riesgo de TVP, con una OR de 0,43 (0,27-0,78). En el ECA con HBPM (Monreal/3) (73) que incluyó 30 pacientes se encontró una disminución del riesgo con una OR de 0,04 (IC95%: 0,004-0,4).

En un ECA (Bern/3) (80), el uso de anticoagulación oral durante 90 días a dosis bajas (warfarina 1mg/día) en 82 pacientes neoplásicos con CVC también fue eficaz con una RAR del 28% de las TVP y un NNP de 4, sin complicaciones clínicas.

En tres ECA se evaluó la eficacia de la profilaxis para TVP sintomática asociada a CVC en pacientes con cáncer. En el primero (Couban/5) (76) se analizó la eficacia de warfarina a dosis bajas (1 mg/día) con un seguimiento medio de 25 semanas, encontrando una incidencia de 45‰ de TVP asociada a CVC, sin diferencias entre el grupo intervenido y el control. En otro ECA (Verso/5) (77) se analizó la eficacia de enoxaparina 40 mg/día con un seguimiento de 6 semanas. La incidencia de TVP sintomática de miembro superior fue de 21‰ pero no se encontraron diferencias entre los grupos. En un tercer estudio (Karthaus/5) (78) se comparó dalteparina (5.000 UI/día) frente a placebo con un seguimiento de dieciséis semanas, obteniéndose una incidencia en el grupo intervenido de 37‰ y de 34‰ en el grupo placebo.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia-alta	El panel de expertos validó la ponderación de la implantación o permanencia de un catéter venoso central cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1**.

Recomendaciones

R13 (consenso del panel de expertos)	**No se recomienda** realizar profilaxis sistemática de ETV cuando la presencia de un catéter venoso central es el único factor de riesgo.

Eritropoyetina

Riesgo de ETV

En una reciente revisión Cochrane (Bohlius J/7) (225) en la que se incluyeron un total de 35 estudios,el RR global de complicaciones tromboembólicas, incluyendo ETV y eventos cerebrovasculares, aumentó en los pacientes que recibían eritropoyetina o darbepoyetina comparados con los controles (RR 1,67; IC del 95%: 1,35 a 2,06) . En la revisión bibliográfica realizada.

Únicamente se ha localizado un estudio caso-control de baja calidad (Wun/2) (81) en el que se evalúa retrospectivamente el riesgo de ETV asociado al uso de eritropoyetina en un grupo de 147 mujeres hospitalizadas con cáncer de cérvix o vagina tratadas con quimioterapia. En dicho estudio se encontró una OR de 10,3 (IC95%: 2,3-46,2) para la aparición de ETV en el grupo de pacientes tratadas con eritropoyetina. La ausencia de información adicional impide confirmal en el momento actual la probable asociación entre el uso de eritropoyetina y ETV.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en pacientes que reciben tratamiento con eritropoyetina.

Recomendaciones

R 14	Las evidencias disponibles en el momento actual no permiten establecer recomendaciones específicas de profilaxis de ETV en pacientes que reciben tratamiento con eritropoyetina.

Inhibidores de la aromatasa

Riesgo de ETV

Los datos sobre riesgo de ETV asociados al tratamiento con inhibidores de la aromatasa provienen de tres ECA en los que se compara su eficacia frente a tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y seguimientos en torno a 2,5 años: ECA con letrozol (BIG 1-98/5) [82] en 3.975 mujeres con una incidencia de 5,3‰ mujeres/año, ECA con anastrozol (Baum/5) [83] en 3.092 mujeres con una incidencia de 3,6‰ mujeres/año y ECA con exemestane (Coombes/5) [84] en 2.362 mujeres con una incidencia de 4,3‰ mujeres/año. En los tres estudios se encontró un menor riesgo de ETV con el uso de inhibidores de la aromatasa comparado con tamoxifeno.

No hay estudios que permitan comparar el riesgo de estos fármacos frente a mujeres sin ningún tipo de tratamiento hormonal.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos valida la ponderación del tratamiento con inhibidores de la aromatasa cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de bajo riesgo: **peso 1.**

Recomendaciones

R15	**No se recomienda** profilaxis de ETV cuando el tratamiento con inhibidores de la aromatasa es el único factor de riesgo.

Marcapasos

Riesgo de ETV

En un estudio de cohortes de calidad alta (Van Rooden/5) [85], en el cual se realizó un seguimiento prospectivo de 145 pacientes durante un año, se obtuvo una incidencia de ETV del 234‰ tras la implantación del marcapasos (MP). Un 91% de los eventos trombóticos fueron asintomáticos. Los siguientes factores estuvieron asociados a un riesgo incrementado de trombosis: historia personal de ETV, terapia hormonal sustitutiva y ausencia de tratamiento anticoagulante.

En otros dos estudios de calidad intermedia y baja (Antonelli/3) [86] (Mitrovic/2) (87), que incluyeron series de casos de pequeño tamaño procedentes de un único centro se realizó de forma sistemática flebografía antes y después de la implantación del MP en distintos periodos entre los primeros 4 y 44 meses. Durante el primer año se observó un aumento progresivo de la incidencia de TVP en el territorio de implantación que alcanzó el 350-390‰. Solamente el 15% de los casos fueron sintomáticos. A partir del primer año no aparecieron nuevas TVP. En una serie de pacientes con recambio electivo de MP (Stoney/2) [88], se objetivó mediante flebografía una incidencia de ETV del 79% (21% obstrucción completa y 58% incompleta).

La incidencia encontrada en otro estudio de cohorte de calidad intermedia (Kar/3) [89] es mucho menor: en el seguimiento de 6.000 portadores de MP durante 10 años se aprecia una incidencia de TVP del 3,4‰, aunque sólo se realizaba flebografía a los pacientes sintomáticos. Dada la baja sensibilidad que tiene la sintomatología clínica, parece que la magnitud real del problema se refleja en los primeros artículos comentados y que el riesgo parece estar más en relación con la implantación que con la situación de portador de MP. Por otra parte, menos del 15% de las TVP relacionadas con MP son sintomáticas y es muy infrecuente su asociación a complicaciones graves, como el TEP (ningún caso en el seguimiento de 6.000 portadores de MP).

Intervenciones de profilaxis

En un ECA de baja calidad (Seeger/1) [90], en el que se evaluó el efecto de prevención de la ETV relacionada con la implantación de MP, no se encontró ningún episodio en el grupo intervenido con dosis profilácticas de HNF, mientras que en el grupo control se detectaron 3 casos (15%) de TEP asintomático en las primeras dos semanas.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia-alta	El panel de expertos considera que en los portadores de marcapasos el riesgo de eventos clínicamente relevantes o complicaciones sistémicas es muy bajo, validando la ponderación de la implantación de un marcapasos como **de peso 0.**

Recomendaciones

R 16	**No se recomienda** profilaxis de ETV en el período posterior a la implantación de un marcapasos.

Tamoxifeno/raloxifeno

Riesgo de ETV

El riesgo de TVP asociado a la terapia con tamoxifeno ha sido evaluado en cinco ECA: en el primero de ellos como tratamiento coadyuvante tras mastectomía (McDonald/4) [69], en el segundo como prevención de cáncer de mama posthisterectomía (Veronessi/5) [91], y en los restantes como prevención primaria en mujeres con alto riesgo o historia familiar de cáncer de mama (Powles/5; Fisher/5; IBIS-I/5) [92-94]. En las mujeres que toman tamoxifeno parece existir más riesgo de TVP, aunque en tres de los estudios las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística (OR: 1,6; IC95%: 0,5-6). En el estudio de Fisher se encontró un significativo mayor riesgo de TEP en mujeres mayores de 50 años que utilizaban tamoxifeno frente a las que no lo tomaban (OR: 3; IC95%: 1,2-9). En el estudio IBIS-I hubo también un mayor riesgo de TVP en las tratadas con tamoxifeno (OR: 2,5). En una revisión de cuatro ECA (Cuzick/6) [95] se encontró una incidencia global de ETV de 8,3‰ mujeres/año (RR: 1,9; IC95%: 1,4-2,6), cifras similares a las encontradas en un metaanálisis (Braithwaite/6) [96]. La variación del riesgo en función del tiempo de uso no ha sido estudiada. Por último, no se han encontrado diferencias en relación al riesgo de ETV entre distintas dosis de tamoxifeno.

En un ECA (Barret-Connor/5) [97] en el que se evaluó el riesgo asociado al uso de raloxifeno (60 mg/día) con un seguimiento de 5 años, se encontró una incidencia de ETV de 3,9‰ mujeres/año (exceso de riesgo frente a placebo de 1,2‰ mujeres/año), aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a episodios y muerte por embolismo pulmonar. En el estudio MORE (Grady/5) [98], un ECA con igual dosis de raloxifeno y un seguimiento de 3,3 años, se encontró una incidencia de 3,5‰ mujeres/año (RR: 2,1; IC95%: 1,2-3,8) lo que supuso un NND de 95 en 3 años. En este último estudio se analizó la variación del riesgo en función del tiempo de tratamiento, observándose que fue máximo en el primer año de tratamiento (RR: 6) mientras que se igualó a las no tratadas a partir del tercer año. Los datos del estudio CORE (Martino/5) [99] como continuación del seguimiento de las mujeres del estudio anterior, mostraron que la reintroducción del tratamiento con raloxifeno tras un año de interrupción no se asoció a un nuevo incremento del riesgo de ETV.

Por último, en un pequeño ECA (Smith/2) [100] se analizó el efecto del raloxifeno en varones en tratamiento con análogos de gonadotropinas por cáncer de próstata, encontrándose un caso de embolismo pulmonar en el grupo de intervención.

Intervenciones de profilaxis

No se ha identificado ningún ECA que estudie el efecto de prevención de ETV relacionada con el uso de tamoxifeno/raloxifeno.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos valida la ponderación del tratamiento con tamoxifeno/raloxifeno cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Recomendaciones

R 17	**No se recomienda** profilaxis de ETV cuando el tratamiento con tamoxifeno/raloxifeno es el único factor de riesgo. Las recomendaciones aplicables a las mujeres en tratamiento con tamoxifeno/raloxifeno por cáncer de mama se recogen en la sección de neoplasias.

Terapia hormonal sustitutiva

Riesgo de ETV

En diversos estudios de cohortes (Grodstein/6; Grady/6; Hulley/6; WHI/6) [101-104] se ha encontrado una asociación entre la utilización de terapia hormonal sustitutiva (THS) y ETV con una magnitud de riesgo entre 2 y 3 veces mayor que en las mujeres sin tratamiento, siendo los resultados consistentes en las diferentes poblaciones estudiadas y con los resultados de estudios de caso-control (Jick/3; Pérez/5; Daly/3; Varas-Lorenzo/3) [105-108]. Cuando

se analizó la influencia del tiempo de uso de THS, todos los estudios hallaron un mayor riesgo en el primer año, con una tendencia decreciente de dicho riesgo con el tiempo, hasta desaparecer al tercer año de tratamiento. Un metaanálisis (Miller/7) [109] que combinó resultados de algunos de los estudios mencionados encontró que el aumento de riesgo pasó de una OR de 3,5 (2,3-5,6) en el primer año a una OR de 1,9 (1,2- 3,5) a partir del segundo año. El riesgo en el primer año fue del 4-9 por 1.000 personas/año con un aumento anual del riesgo de 3-6 por 1.000 personas/año. Según los datos del estudio de Hulley [103] en el que se incluyeron mujeres con mayor riesgo basal (edad media 67 años), se produciría un exceso de 1 evento de ETV por cada 50-60 mujeres en tratamiento durante 5 años. Tras el abandono del tratamiento con THS el riesgo disminuye a partir de los tres meses y desaparece a partir de los 6 meses.

En dos ECA de calidad alta (Hoibraaten/5; Cushman/6) [110-111] se comparó el riesgo de ETV en mujeres en tratamiento con THS combinada (estrógenos más progesterona) frente a placebo, observándose en las mujeres con THS respecto a las mujeres que tomaban placebo un riesgo de ETV entre 2,06 [111] y 7,7 veces mayor [110]. La incidencia de trombosis venosa en mujeres en tratamiento con THS fue de 3,2‰ mujeres/año.

No hay datos suficientes para concluir si hay mayor riesgo con el uso de estrógenos solos frente a estrógenos combinados, ni de la forma de administración transdérmica frente a oral. Sólo en un estudio de casos y controles de calidad alta (Douketis/5) [112], donde se estudió el uso de THS en mujeres con ETV idiopática previa sin factores de riesgo frente a mujeres sin ETV previa y sin factores de riesgo, se observó un mayor riesgo de ETV en el grupo que recibió THS combinada, presentando diferentes riesgos para ETV según el tipo de THS, siendo la OR para todo tipo de THS de 1,93 (IC95%: 1,16-3,22), para estrógenos solos de 1,22 (IC95%: 0,57-2,61), y para la terapia combinada de estrógenos y progesterona de 2,70 (IC95%: 1,44-5,07). Existe otro estudio de casos y controles de calidad alta (Smith/5) [113], donde se comparó el uso y tipo de THS en mujeres peri y posmenopáusicas con un primer episodio de ETV, frente a mujeres sin episodios previos de ETV, observándose diferentes riesgos según el tipo de terapia utilizada, presentando una OR para los estrógenos esterificados de 0,92 (IC95%: 0,69-1,22); para estrógenos conjugados equinos de 1,65 (IC95%: 1,24-2,19); y para estrógenos asociados a progestágenos de 1,60 (IC95%: 1,13-2,26).

En cambio sí se observa una tendencia de mayor riesgo de TVP a mayor dosis de estrógenos (mayor de 1,25 mg/día) (Jick/3). [105]

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en mujeres en tratamiento con THS.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos validó la ponderación del tratamiento con terapia hormonal sustitutiva cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Recomendaciones

R 18	**No se recomienda** profilaxis de ETV cuando la terapia hormonal sustitutiva es el único factor de riesgo.

IV. CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS AGUDAS

Accidente vasculocerebral agudo

Riesgo de ETV

En un metaanálisis (Bath/6) (114) de diez ECA en el cual se comparó el efecto de HBPM frente a placebo en un total de 2.855 pacientes con accidente vasculocerebral agudo (AVCA) no hemorrágico, la incidencia absoluta de ETV durante las dos primeras semanas en el brazo control fue del 56‰ para TVP y 19‰ para TEP.

En un estudio retrospectivo de baja calidad sobre datos administrativos de 1.926 pacientes hospitalizados con AVCA hemorrágico y hemiparesia (Gregory/2) (115), se encontró una incidencia de ETV del 19‰, lo cual sugiere que el riesgo es similar en los dos tipos de AVCA.

Intervenciones de profilaxis

En los ECA incluidos en el metaanálisis mencionado previamente (Bath/6) (114), la hemorragia intracraneal se descartó al ingreso mediante tomografía axial computarizada (TAC) y el tratamiento con HBPM se inició en las primeras 24-72 horas y se mantuvo de 7 a 14 días. Las variables de resultados fueron: muerte (seguimiento hasta 6 meses), hemorragia intracerebral, extracerebral y ETV (seguimiento sólo durante el periodo de tratamiento). No hubo diferencias en cuanto a muerte o incapacidad. Se constató una RAR del 2,7% para TVP y del 1,2% para TEP con un NNP de 37 para TVP y 83 para TEP. Sin embargo, se observó un aumento de riesgo de hemorragia extracraneal grave (AAR 1,2%, NND 83) y, probablemente, de hemorragia intracerebral (OR: 1,7; IC 95%: 0,95-3,3).

Considerando globalmente los resultados de este metánalisis, el tratamiento con HBPM durante 7-14 días permitiría evitar 27 de los 75 episodios de ETV que ocurrirían en la fase aguda de 1.000 AVCA no hemorrágicos, a expensas de 12 hemorragias graves.

En una revisión Cochrane de 2002 (Mazzone /7) (116) no se encontraron evidencias concluyentes de la efectividad del uso de medidas físicas para la prevención de la ETV durante la fase aguda del AVCA. El estudio PREVAIL (Sherman/4) (117) confirma que la HBPM (enoxaparina 40 mg/sc/día) es más eficaz e igual de segura que la heparina no fraccionada (HNF) (5.000 U/sc/12 h).

Respecto a la profilaxis de ETV en los AVCA hemorrágicos, las evidencias son escasas y de baja calidad. En un estudio retrospectivo con 15 pacientes (Bertram /1) (118) que precisaron heparina, se muestra que los 4 pacientes con INR (índice internacional normalizado) normal y TPTA (tiempo parcial de tromboplastina activado) en rango de profilaxis no presentaron ni ETV ni complicaciones hemorrágicas durante 10 días. Un pequeño ECA (Boeer/2) (119) en pacientes con AVC hemorrágico y hemiplejia con tres brazos de tratamiento (heparina subcutánea en diferentes momentos tras el evento), mostró que cuando el tratamiento se iniciaba a las 48 horas existía una reducción significativa del número de TEP respecto a los otros dos grupos de inicio más tardío (a los 4 y 10 días). Son datos más anecdóticos que concluyentes que no permiten formular una recomendación basada en el riesgo-beneficio. Por tanto, la indicación de profilaxis en el AVCA hemorrágico debiera basarse en un análisis individualizado de cada caso, siempre teniendo en cuenta que el riesgo de hemorragia intracraneal desciende a partir del tercer día, y está contraindicada en pacientes con AVCA hemorrágico secundario a aneurisma o malformación arterio-venosa.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos validó la ponderación del AVCA durante el periodo de hospitalización al combinar con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo medio: **peso 3.**

Recomendaciones

R 19	**Se recomienda** profilaxis con HBPM en pacientes con AVCA isquémico con déficit motor en MMII y bajo riesgo de hemorragia intracraneal.
R 20 (consenso de otras guías de práctica clínica)	**Se sugiere** realizar profilaxis con HBPM a partir del tercer día en pacientes con AVCA hemorrágico con déficit motor en MMII tras excluir aneurismas o malformación arterio-venosa.
R 21	**Las evidencias** disponibles en el momento actual no permiten establecer recomendaciones específicas sobre la profilaxis con medidas físicas en pacientes con AVCA.

Deshidratación

Riesgo de ETV

Únicamente se ha localizado un estudio caso-control de calidad intermedia (Kelly/3) (120), en el que se incluyeron 102 pacientes hospitalizados por ictus, observándose un aumento del riesgo de TVP en los pacientes con osmolaridad plasmática › 297 mOsm/Kg al noveno día de la hospitalización (OR ajustada por otros factores de riesgo de 4,7; IC95%: 1,4-16,3). La ausencia de información adicional impide poder determinar en el momento actual si existe o no asociación entre deshidratación y ETV.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en pacientes con deshidratación.

Recomendaciones

R 22	Las evidencias disponibles en el momento actual no permiten establecer recomendaciones específicas de profilaxis de ETV en pacientes con deshidratación.

Infarto agudo de miocardio

Riesgo de ETV

En un reciente metaanálisis de calidad intermedia (Herkner/3) (121) se analizó la tasa de complicaciones postinfarto (mortalidad, reinfarto, angina postinfarto y enfermedad tromboembólica venosa) en pacientes hospitalizados, comparando un grupo de pacientes sometidos a reposo de corta duración (2 a 14 días, mediana 6) frente a otro de larga duración (5 a 40 días ,mediana 13). De los quince estudios incluidos en este metaanálisis, solamente seis aportaban información sobre la incidencia de ETV en el seguimiento, complicación que aparecía en 24 de 407 pacientes sometidos a reposo de corta duración frente a 28 de 348 pacientes con reposo prolongado. Se puede estimar que la tasa de ETV en pacientes con IAM está entre el 58 y el 80,4‰.

Intervenciones de profilaxis

En un metaanálisis (Collins/6) (122), donde se incluyeron estudios de los años 80 sobre prevención post IAM de TEP y TVP, se comparó el efecto de AAS *vs* HNF *vs* AAS más HNF. Los resultados mostraron en los grupos que no utilizaban antiagregación una RAR de TVP del 13%, con un NNP de 8. Para la comparación del uso de HNF cuando se añade a la AAS y hay rápida movilización del paciente, la RAR de TEP es de 0,1% con un NNP de 1.000.

Según los datos de artículos publicados en los años 70, la profilaxis con heparina, en pacientes sin tratamiento antiagregante evitaría 125 TVP de los 240 episodios de ETV que se presentan por cada 1.000 IAM, a expensas de producirse 13 hemorragias graves. Por el contrario, cuando ya existe antiagregación y la movilización es temprana, añadir anticoagulación al tratamiento evitaría 1 TEP por cada 1.000 pacientes tratados.

En cualquier caso, el manejo actual del IAM con el uso de fármacos trombolíticos, agentes antiplaquetarios y HBPM ha modificado radicalmente el valor de las evidencias, respecto a la profilaxis específica para ETV.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos validó la ponderación del IAM hospitalizado al combinar con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo medio: **peso 3**, constatando que el tratamiento hospitalario del IAM incluye la utilización de HBPM, agentes trombolíticos y AAS, por lo que la recomendación de usar HBPM está ya incorporada al manejo de este proceso.

Recomendaciones

R 23	**Se recomienda** profilaxis con HBPM en pacientes con IAM hospitalizado, si no estuviese incorporada previamente al tratamiento.

Infección aguda

Riesgo de ETV

En un ECA (Garlund/6) (123) sobre prevención de ETV en pacientes ingresados por infecciones agudas graves se aleatorizaron 11.693 pacientes, la variable primaria de resultados fue el embolismo pulmonar fatal verificado por necropsia. La incidencia de TEP en el brazo control fue de 2,6‰, a las 6 semanas de seguimiento. Por otra parte, en un estudio caso-control de base administrativa y calidad intermedia (Smeeth/4) (124), en el que se incluyeron 7278 casos de TVP y 3.755 casos de TEP, se analizó el riesgo de ETV tras la aparición de infecciones agudas en el ámbito comunitario. Usando una metodología de serie de casos autocontrolada se encontró que en las dos semanas posteriores al diagnóstico de infección

urinaria existe un aumento significativo en la incidencia de ETV, con una razón de incidencia para TVP del 2,1 (IC95%: 1,56-2,82). Se encontró también una estrecha asociación entre ETV e infección respiratoria, aunque el propio diseño del estudio (posibles errores de clasificación diagnóstica) impidió en este caso realizar una estimación real del riesgo.

Intervenciones de profilaxis

En el ECA mencionado previamente (Garlund/6) (123) se analizó la eficacia de HNF a bajas dosis (5.000 UI sc/12 h) frente a placebo para la prevención de TEP fatal durante el ingreso hospitalario por infección aguda. La tasa de TEP y la mortalidad global fueron similares en ambos grupos. La falta de efecto se explica porque la HNF no ha mostrado eficacia preventiva en ningún estudio a las dosis de este ensayo, y su efecto profiláctico sólo ha podido ser confirmado con dosis iguales o mayores a 5.000 UI sc/8 h (Hull/4) (125).

No hay estudios específicos en pacientes con infección aguda en los que el resultado clínico fuera la prevención de TVP. El ensayo clínico MEDENOX (Samama/4) (126) analizó el efecto sobre la prevención de ETV de enoxaparina 20 ó 40 mg/sc/día durante 6 a 14 días frente a placebo en pacientes ingresados por patología médica aguda e incluyó a 580 pacientes con infección aguda. En el análisis global, la RAR de cualquier ETV a los 14 días no fue significativa con la pauta de 20 mg, pero fue de 9,4% para el tratamiento con enoxaparina 40 mg/día, a expensas de un 12,6% de hemorragias, fundamentalmente leves (AAR de hemorragia de 4%). En un análisis posterior por subgrupos del estudio MEDENOX (Alikhan/5) (27) en el que se incluyeron 314 pacientes con infección aguda (155 asignados a placebo y 159 a tratamiento con enoxaparina 40 mg/día) se obtuvo una reducción del riesgo relativo (RRR) de ETV del 0,41 (IC95%: 0,20-0,82) en el grupo tratamiento.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia-alta	El panel de expertos validó la ponderación de la infección aguda grave (susceptible de hospitalización) cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 2.**

Recomendaciones

R 24	**Se recomienda** profilaxis con HBPM durante al menos 10 días en pacientes con infección aguda grave encamados.
R 25	**Se sugiere** realizar profilaxis con HBPM en pacientes con infección aguda grave no encamados en función de la coexistencia de otros factores de riesgo.

Insuficiencia cardíaca

Riesgo de ETV

Considerando globalmente los resultados de varios estudios caso-control de calidad intermedia (Samama/3; Heit/3; Cogo/4) [126] [16] [7] en los que se incluyeron pacientes ambulatorios, se observa una clara asociación entre insuficiencia cardíaca (IC) y TVP (OR: 1,9; IC 95%: 1,2-3,2). En uno de estos estudios [16] la asociación desaparece al controlar por otros factores el riesgo. En otro estudio en el que se considera el grado de disfunción sistólica, el riesgo fue muy elevado en pacientes hospitalizados con disfunción sistólica grave (fracción de eyección (FE) ‹ 20%) (OR: 38; IC95%: 9,6-125), (Howell/3) [127]. En un subanálisis del ECA MEDENOX (profilaxis de ETV con enoxaparina en pacientes ingresados por patología médica), (Alikhan/5) [128], en el que se consideró por separado los diferentes grupos de enfermedades incluidas en el ensayo, se encontró que la mayor incidencia de ETV en pacientes que no recibieron profilaxis sucedía en el grupo con IC clase IV de la NYHA (*New York Heart Association*) (21,7%). En este estudio al analizar todos los pacientes que no recibieron profilaxis eficaz (placebo o enoxaparina a dosis bajas) se observó que la IC de cualquier clase no se comporta como factor de riesgo independiente de ETV durante el ingreso. En otro ECA (Cohen/5) [129] se encontró una incidencia del 12,2% en pacientes mayores de 60 años hospitalizados por patología médica sin profilaxis y con IC clase III o IV de la NYHA.

Intervenciones de profilaxis

El análisis por separado del efecto de la profilaxis en los diferentes grupos de enfermedades incluidos en el ensayo clínico MEDENOX (Alikhan/5) [27] mostró que la utilización de enoxaparina a dosis de 40 mg/día reducía la incidencia de ETV en los pacientes con IC clase III o IV en un 72%. Sin embargo, este efecto se producía sobre todo en pacientes con IC clase IV (RR: 0,29; IC95%: 0,10-0,84), fue menos evidente en los pacientes con IC clase III (RR: 0,42; IC95%: 0,13-1,29). Globalmente, en el estudio MEDENOX (Samama/4) [126], la incidencia de hemorragias a la dosis de enoxaparina 40 mg/día fue del 12,6%, de las cuales un 1,7% fueron graves. En un ECA de calidad alta (Cohen /5) [129] donde un tercio de los pacientes incluidos tenían IC clase III o IV se comprobó que fondaparinux era efectivo reduciendo la incidencia de ETV en un 46,7% frente a placebo con un riesgo global de hemorragias menor del 3%.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia	El panel de expertos validó la ponderación de la hospitalización por IC clase III como un factor de bajo riesgo **(peso 2)** y por IC clase IV como un factor de alto riesgo (**peso 3).**

Recomendaciones

R 26	**Se recomienda** profilaxis con HBPM (fondaparinux puede ser una alternativa eficaz) durante el periodo de ingreso hospitalario en pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV de la NYHA.
R 27	**Se sugiere** realizar profilaxis con HBPM (fondaparinux puede ser una alternativa eficaz) en los pacientes con insuficiencia cardíaca clase III de la NYHA si se asocia a otros factores de riesgo (edad > 60 años, obesidad y/o encamamiento.

Traumatismo de miembro inferior

Riesgo de ETV

Una revisión de calidad intermedia sobre estudios de cohortes (Bergqvist /3) [130] y un ECA de calidad alta (Kujath/6) [131] permiten estimar el riesgo de ETV en traumatismos de miembros inferiores sin fractura, o con fracturas intervenidos o no quirúrgicamente, durante el tiempo que duró la inmovilización.

En traumas sin fractura, como el esguince de tobillo, la incidencia de ETV varió entre un 58‰ [130] y un 113‰ [131]. Si por su mayor calidad se ponderan más los resultados del ECA y se aproxima la incidencia a éste, la estimación global podría situarse en torno al 100‰.

En traumatismos con fractura o cirugía la incidencia detectada fue entre 403‰ [130] y 290‰ [131]. Globalmente se puede estimar una incidencia del 350‰ durante el tiempo que dura la inmovilización con o sin férula.

Intervenciones de profilaxis

Un ECA permitió valorar el efecto profiláctico con HBPM mientras duraba la inmovilización con férula o vendaje (Kujath/6) [131]. En otro ensayo, dónde se incluyeron pacientes con traumatismos intervenidos quirúrgicamente (Lassen /6) [132], se pudo estimar los efectos secundarios de la profilaxis.

La RAR de la profilaxis con fraxiparina durante la inmovilización por fractura fue de 18,7%, y tras esguince sin fracturas de 8,9%. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) fue de 5 ó 11 respectivamente tras fractura o inmovilización sin fractura. Los efectos adversos de esta intervención, medidos en términos de hemorragia mayor, fueron del 1%.

Por tanto, de los 350 ETV que se producirían en 1.000 pacientes con fractura, la profilaxis con HBPM permitiría evitar 200 casos, provocando 10 hemorragias mayores.

En el caso de inmovilización sin fractura, de los 100 ETV que se producirían en 1.000 pacientes, la profilaxis con HBPM evitaría 90 a expensas de 10 hemorragias mayores.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos validó la ponderación de la inmovilización por traumatismo de miembro inferior al combinar con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo alto o medio (**peso 4** si existe fractura o cirugía y **peso 3** si no existe fractura).

Recomendaciones

R 28	**Se recomienda** profilaxis con HBPM en pacientes con traumatismo del miembro inferior con fractura durante el periodo de inmovilización con férula o vendaje del miembro afectado.
R 29	**Se sugiere** realizar profilaxis con HBMP en pacientes con traumatismo del miembro inferior sin fractura en función de la presencia de otros factores de riesgo.

V. CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS CRÓNICAS

Diabetes mellitus

Riesgo de ETV

En un amplio estudio de cohortes de base poblacional (Tsai/5) [5], en el que se incluyó un seguimiento de 148.054 personas/año, se encontró una incidencia anual de ETV en pacientes diabéticos de 2,1‰ y un incremento del riesgo frente a no diabéticos del 60% (RR: 1,7; IC95%: 1,2-2,4). Sin embargo, en otro amplio estudio de cohorte de 111.280 mujeres no se encontró asociación entre diabetes y TEP (RR: 0,7; IC95%: 0,3-1,9) (Goldhaber/6) [28]. En un estudio retrospectivo (Petrauskiene/3) [133] que recogió los ingresos por ETV durante tres años en un hospital sueco se encontró una incidencia anual por 1.000 habitantes de 7,04 (IC95%: 3,14-15,66) para la diabetes tipo 1 y de 4,12 (IC95%: 3,12-5,44) para la tipo 2, lo que representa en su conjunto un riesgo doble de ETV entre los pacientes con diabetes (RR: 2,27; IC95%: 1,75-2,95). Otro estudio retrospectivo de base comunitaria (Russell /2) [134], en el que se incluyó el seguimiento a dos años de cerca de 3 millones de personas, se encontró una incidencia de 1,3‰ ETV en sujetos diabéticos con una OR de 1,8 para mujeres y 1,3 para hombres. Finalmente, en un estudio caso-control de 120 pacientes hospitalizados (Jones /5) [135] no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de ETV entre pacientes diabéticos y no diabéticos.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en pacientes diabéticos.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia	El panel de expertos validó la ponderación de la diabetes mellitus cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1**.

Recomendaciones

R30	**No se recomienda** profilaxis para ETV cuando la diabetes mellitus es el único factor de riesgo.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Riesgo de ETV

Se ha propuesto que la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) durante las fases de actividad es un factor de riesgo de ETV, aunque la evidencia disponible actualmente es escasa. En un estudio prospectivo (Sonoda/5) [136] de buena calidad, pero de escaso tamaño y realizado en un solo centro, se encontró una incidencia de ETV de 170‰ personas/año tras búsqueda activa de ETV (realización sistemática de pruebas de imagen en toda la cohorte, detectándose casos sintomáticos y asintomáticos).

Por el contrario, dos estudios retrospectivos y de bases administrativas (Bernstein/4; Talbot/3) [137-138], sin búsqueda activa de ETV, aportarían el rango inferior de incidencia de ETV: 9‰ personas/año. Finalmente, en un estudio retrospectivo (Miehsler/3) [139] con detección activa de síntomas de ETV mediante cuestionario se objetiva una incidencia intermedia durante las fases de actividad de la EII (62‰ personas/año).

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en pacientes con EII.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos validó la ponderación de la enfermedad inflamatoria intestinal cuando se combina con otras circunstancias como un factor riesgo bajo: **peso 2**.

Recomendaciones

R 31	**Se sugiere** realizar profilaxis con HBPM en brotes de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal cuando exista encamamiento o se asocien otras circunstancias de riesgo, salvo que existan contraindicaciones como la presencia de hemorragia digestiva activa.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Riesgo de ETV

En tres estudios observacionales transversales de calidad intermedia (Schonhofer/3; Winter/3; Prescott/3) (140-142) se analizó la presencia de TVP en pacientes ingresados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En dichos estudios, la prevalencia de TVP confirmada por técnicas de imagen varió entre 89 y 440 casos/1.000. En otro estudio transversal de base comunitaria de calidad metodológica baja (Russell/2) (134) se estudió el riesgo de TVP en diferentes grupos de enfermedades, observándose una OR de 1,4 en pacientes menores de 65 años de ambos sexos con EPOC, que se redujo en mujeres mayores de 65 años a 0,9 y en hombres mayores de 65 años a 0,4. En un subanálisis del ensayo clínico MEDENOX (Alikhan /5) (128), no se identificó la EPOC como un factor de riesgo independiente (RR: 0,60; IC 95%: 0,42-0,88). En ninguno de estos estudios se analizó el efecto de la gravedad de la EPOC en el riesgo de ETV . En un ECA (Modesto-Alapont /3) (143), que incluía un grupo pequeño de pacientes con EPOC estable y oxigenoterapia domiciliaria seguidos durante 6 meses, se comprobó en el grupo control una incidencia de TVP identificada mediante eco-Doppler del 0,2‰. El análisis global de estos datos sugiere que el riesgo de ETV es mayor si el paciente con EPOC está en descompensación aguda y/o se encuentra hospitalizado.

Intervenciones de profilaxis

En un ECA de buena calidad (Alikhan/5) (27) se analizó el efecto de la profilaxis con enoxaparina 40 mg en la prevención de ETV en pacientes inmovilizados e ingresados por diferentes patologías médicas en los primeros 14 días. En el grupo de pacientes con EPOC la profilaxis con enoxaparina redujo la incidencia de ETV en un 74%, siendo el RR de 0,26 (IC95%: 0,10-0,68; $p < 0,005$). En otro ECA (Ibarra/3) (144) se evaluó la eficacia de cuatro tipos de intervenciones (medias de compresión, vendaje elástico, HNF y AAS) en la prevención de ETV en pacientes ingresados por descompensación de EPOC. Se observó una reducción del 2,6% de la incidencia de TVP en el grupo intervenido respecto al control, pero no se encontraron diferencias significativas entre las distintas intervenciones. En el ECA de Modesto-Alapont, en el que se comparó el efecto de 3.500 UI/día de bemiparina durante 6 meses en 44 pacientes con EPOC estable y oxigenoterapia domiciliaria frente a 43 controles de similares características sin profilaxis, no se observó reducción del riesgo de ETV ni de la

mortalidad global. En ambos grupos se obtuvo una incidencia del 0,2‰ pero se encontró un significativo mayor riesgo de hemorragias leves en el grupo intervenido respecto al control (20,4% y 2,3%, respectivamente; $p = 0,015$).

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia-alta	El panel de expertos validó la ponderación de la EPOC descompensada cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo medio: **peso 3.** El panel de expertos validó la ponderación de la EPOC estable cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Recomendaciones

R 32	**Se recomienda** profilaxis con HBPM en todos los pacientes con EPOC descompensada mientras estén encamados o cuando se asocien otros factores de riesgo.
R 33	**No se recomienda** profilaxis para ETV en pacientes con EPOC estable en ausencia de otros factores de riesgo.

Hiperhomocisteinemia

Riesgo de ETV

En dos estimaciones poblacionales y prospectivas de ETV primaria en sujetos con hiperhomocisteinemia (Ridker /5; Eichinger /3) (145-146), se encontró una incidencia indicativa de riesgo bajo: 10‰ personas/año. Este hallazgo se confirma en un ECA de calidad alta (Lonn/6) (147) en el que se incluyeron 2.768 pacientes con hiperhomocisteinemia, seguidos 5 años, con un total de 13.840 personas/año. En todos los estudios se considera hiperhomocisteinemia la existencia de niveles de homocisteína superiores al 95% de la media poblacional.

Hay evidencias de calidad intermedia (Ray /4) [148] que muestran un exceso de 3 veces el riesgo de recurrencia de ETV (OR: 2,9; IC95%: 2,08-4,17) en hiperhomocisteinemia asociada a la mutación homocigótica para el gen C677 de la metiltetrahidrofolato reductasa respecto a la normohomocisteinemia.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en pacientes con hiperhomocisteinemia.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos validó la ponderación de la hiperhomocisteinemia al combinar con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Recomendaciones

R 34	**No se recomienda** profilaxis para ETV en pacientes con hiperhomocisteinemia que no presenten otros factores de **riesgo.**

Hiperlipidemia

Riesgo de ETV

La posible asociación entre hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia y ETV ha sido evaluada en cuatro trabajos, incluyendo dos estudios prospectivos de cohortes de calidad alta (Goldhaber/5;Tsai/6) [28] [5], y dos de caso-control de calidad intermedia (Kawasaki/3; Vaya/3) [149-150]. En el estudio de Goldhaber se incluyó una cohorte de 112.542 mujeres seguidas durante 16 años encontrándose una incidencia de TEP de 0,06‰ pacientes/año entre los sujetos con hipercolesterolemia (OR: 1,1; IC95%: 0,62-1,98). Tanto el diagnóstico

de TEP como el de hipercolesterolemia se establecieron mediante un cuestionario. En el estudio de Tsai se incluyó una cohorte de 19.078 sujetos de ambos sexos seguidos durante 8 años encontrando una incidencia de ETV de 1,45‰ pacientes/año entre los sujetos con un nivel de colesterol > 240 mg/dl (6,2 mmol/l) con una OR de 1,0 (IC95%: 0,7-1,5). En el estudio de Kawasaki se incluyeron 109 casos, estableciéndose una OR de 2,6 (IC95%: 1,2-5,3) para un nivel de colesterol > 220 mg/dl, y una OR de 5,1 (IC95%: 2,0-13,0) si se acompañaba además de hipertrigliceridemia > 150 mg/dl. En el estudio de Vaya se incluyeron 143 casos y 194 controles sin trombofilia, obteniéndose una OR cruda para ETV en presencia de un nivel de colesterol > de 5,7 mmol/l de 2,1 (IC95%: 1,3-3,4); cuando se analizaron sólo los casos de ETV primaria la OR fue de 4,0 (IC95%: 2,0-8,3).

Por otra parte, en dos estudios caso-control de calidad intermedia y alta (von Depka/4; Nowak-Gottl/5) [151-152] se analizó la presencia de cualquier ETV en relación con niveles elevados de lipoproteína A (Lp(a)) en sujetos con edad inferior a 18 años y en adultos. Se observó que para un nivel de Lp(a) > 30 mg/dl, la prevalencia de ETV fue del 4,19‰ en individuos menores de 18 años, con una OR ajustado por otros factores de 7,2 (IC95%: 3,7-14,5), mientras que en los adultos la prevalencia fue del 2,5‰, con una OR ajustado por otros factores de 3,2 (IC95%: 1,9-5,3).

En resumen, la información disponible no permite establecer una relación entre ETV e hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia, aunque sí parece existir una asociación entre niveles elevados de Lp(a) y riesgo de ETV, si bien la prevalencia de esta alteración metabólica es muy baja.

Intervenciones de profilaxis

Tres trabajos han estudiado el potencial efecto de las estatinas en la prevención de ETV. En un estudio de cohorte prospectivo de calidad alta (Grady/6) [102], que incluyó a 2.763 mujeres que tomaban estatinas, con un seguimiento de 4,1 años, se encontró una incidencia de ETV de 4,1‰ pacientes/año con una RR de 0,5 (IC95%: 0,2-0,9). En un estudio de calidad baja (Ray/1) [148], con evaluación retrospectiva de una cohorte de 125.862 pacientes de ambos sexos con edad > de 65 años durante 8 años, se determinó una incidencia de ETV de 7,4 por 1.000 pacientes/año en el grupo que recibía estatinas frente a 9,3 por 1.000 pacientes/año en el grupo que no tomaba estatinas con un RR de 0,78 (IC95%: 0,69-0,87). En el último estudio de caso-control (Yang/2) [153] se observó una prevalencia de ETV del 14,14% con una OR de 1,1 (IC95%: 0,3-4,3).

En resumen, la administración de estatinas podría tener un efecto protector en la prevención de ETV, aunque la posible eficacia de este grupo de fármacos en tromboprofilaxis no ha sido aún evaluada en ensayos clínicos controlados.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos validó la ponderación de la hiperlipoproteinemia A (nivel de Lp(a) > 30 mg/dl) al combinar con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Recomendaciones

R 35	Las evidencias disponibles en el momento actual no permiten establecer recomendaciones específicas de profilaxis de ETV en pacientes con hiperlipidemia.

Infección por VIH

Riesgo de ETV

El riesgo de ETV en pacientes con infección por VIH ha sido evaluado en dos estudios aislados que muestran evidencias de calidad intermedia o baja. Globalmente la validez de los resultados obtenidos en ambos estudios está muy limitada por la ausencia de grupo control. En el primero de ellos (Majluz-Cruz/3) (154) se analizaron de forma retrospectiva y no controlada los casos de TVP sintomática detectados en una unidad especializada en el manejo de esta patología antes y después de la generalización del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (en inglés HAART). La incidencia acumulada de TVP en el periodo post-HAART (3,30‰ año) fue significativamente mayor que la observada en el periodo pre-HAART (aproximadamente 0,05‰ año, $p < 0.001$). En el segundo estudio (Saber/2) (155), realizado de forma retrospectiva en pacientes hospitalizados con infección por VIH, se encontró una prevalencia de TVP sintomática del 0,95%. Sin embargo, en la mayoría de los casos coexistían otros factores de riesgo de ETV (neoplasia, infección aguda grave, encamamiento, intervenciones quirúrgicas) que no fueron debidamente controlados en el análisis. En resumen, las escasas evidencias acumuladas hasta la fecha sugieren que existe un ligero aumento de la incidencia de ETV en pacientes con infección por VIH, aunque no permiten asegurar con certeza la posible asociación entre infección por VIH y ETV.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en pacientes con infección por VIH.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad baja-intermedia	El panel de expertos validó la ponderación de la infección por VIH cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Recomendaciones

R 36	**No se recomienda** profilaxis para ETV cuando la infección VIH es el único factor de riesgo.

Mieloma múltiple

Riesgo de ETV

No se hallaron estudios que analizaran el riesgo de ETV en pacientes con mieloma como único factor de riesgo. En un ensayo clínico (Rajkumar/3) (156), que incluyó 204 pacientes con mieloma tratados con dexametasona o dexametasona y talidomida, la incidencia de ETV fue del 3% en el primer grupo y del 19,5% en el segundo.

En un estudio de cohortes (Zangari/4) (157), que incluyó el seguimiento durante dos años de 256 pacientes con mieloma en tratamiento, se encontró también una alta incidencia de

ETV sintomática: 150‰ en el grupo tratado con quimioterapia y 340‰ en el grupo tratado con quimioterapia y talidomida. Tras el primer año de seguimiento no aparecieron nuevos casos de ETV. Un estudio (Sallah/3) [158] de 310 pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto encontró una incidencia de ETV de 6,1%, siendo los factores asociados a un mayor riesgo: edad superior a 60 años, niveles elevados de inmunoglobulinas (> 16 g/l) y evolución a malignidad.

Intervenciones de profilaxis

En un ensayo no controlado (Zangari/2) [157], realizado en pacientes con mieloma en tratamiento con talidomida y quimioterapia, se analizó el efecto de la profilaxis anticoagulante. La incidencia de ETV fue del 350‰ en el grupo tratado con warfarina a dosis bajas (1 mg/día) y del 150‰ en el grupo tratado con enoxaparina 40 mg/día. En este estudio, la recurrencia de TVP en los pacientes que sufrieron un episodio de TVP y continuaron tratamiento con talidomida fue del 11%, a pesar de tratamiento anticoagulante.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad baja-intermedia	El panel de expertos validó la ponderación del mieloma múltiple en tratamiento quimioterápico como un factor de riesgo medio: **peso 3** y cuando la quimioterapia se combina con talidomida como un factor de riesgo alto: **peso 4**.

Recomendaciones

R 37	**Se sugiere** profilaxis con HBPM en pacientes con mieloma múltiple en tratamiento quimioterápico y talidomida durante el primer año de tratamiento.

Nefropatía

- Síndrome nefrótico

Riesgo de ETV

Los resultados de varios estudios de calidad baja (Kuhlmann/2; Llach/2) [159-160] realizados en la década de los 70 sugerían una fuerte asociación entre el síndrome nefrótico y el desarrollo de ETV, con una prevalencia entre el 9 y el 19,2% en los pacientes hospitalizados por esta causa. Dos estudios de cohortes posteriores de calidad intermedia en pacientes ambulatorios han mostrado resultados discrepantes (Robert/4) (Ruggeri/3) [161-162]. En el primero de ellos, que incluyó el seguimiento de 64 sujetos durante 2 años, se demostró una incidencia de ETV del 27‰, mientras que en el segundo, que siguió a 36 pacientes con síndrome nefrótico durante un periodo de casi 4 años, no se objetivó ningún caso de ETV. La variabilidad de resultados encontrada en los diferentes estudios posiblemente se deba a diferencias en la edad, comorbilidad y tratamiento de base del síndrome nefrótico de las muestras de los estudios. Las débiles evidencias acumuladas hasta la fecha apoyan una incidencia de TVP en el síndrome nefrótico próxima al 50‰.

Intervenciones de profilaxis

No se ha identificado ningún ECA que estudie la prevención de la ETV en el síndrome nefrótico, por lo que se desconoce el efecto preventivo de las dosis de HBPM utilizadas en otros procesos médicos de riesgo similar, como la insuficiencia cardíaca. La extrapolación a partir de evidencias obtenidas en otras circunstancias clínicas sugiere que el uso de HBPM puede tener un efecto preventivo de la ETV en los pacientes mayores de 50 años durante el periodo de reposo.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad baja-intermedia	El panel de expertos validó la ponderación del síndrome nefrótico cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 2**.

Recomendación

R 38	**Se sugiere** profilaxis con HBPM en pacientes con síndrome nefrótico asociado a otros factores de riesgo agudo, como el ingreso hospitalario o mientras exista encamamiento.

- Insuficiencia renal crónica

Riesgo de ETV

Sólo en dos estudios se ha evaluado el riesgo de ETV en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). En el primero de ellos de baja calidad (Casserly/1) [163] se encontró una incidencia de TVP del 25‰ en una serie de 200 pacientes con IRC. En el segundo, de calidad intermedia (Wiesholzer/3) [164], y que incluye una evaluación retrospectiva de autopsias, se objetivó una prevalencia de TEP en pacientes con IRC en hemodiálisis del 12,43%, significativamente más baja que la encontrada en el conjunto de pacientes fallecidos por causas quirúrgicas o no quirúrgicas (21,73%, p = 0,002) durante el mismo periodo de estudio. La ausencia de información adicional impide poder determinar en el momento actual si existe o no asociación entre insuficiencia renal crónica y ETV.

Recomendación

R 39	**Se recomienda** no considerar la insuficiencia renal crónica como un factor de riesgo de ETV.

Neoplasia

(link del apartado de R17 página 74 de este documento).

Riesgo de ETV

La neoplasia se considera desde hace años un factor de riesgo de ETV tanto primario como de recidiva tras un episodio previo. Existen discrepancias sobre si el riesgo es similar en los diferentes tipos de neoplasias, o en cuanto a si está directamente relacionado con la propia neoplasia o con sus complicaciones (invasión/compresión de vasos) o tratamiento (cirugía/quimioterapia). A ello ha contribuido el hecho de que en los estudios disponibles habitualmente se evalúan poblaciones poco homogéneas, donde se incluyen pacientes con diferentes tipos de cáncer y sometidos a tratamientos diversos (cirugía y/o quimioterapia).

En un ECA de calidad alta (Kakkar/ 5) [165], en el que se incluyeron diferentes tipos de cáncer, se encontró una incidencia de 44‰ personas/año. En otro ECA (Levine/6) [166], con una muestra de pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia, la incidencia fue de 88‰ personas/año. En una cohorte prospectiva de pacientes con cáncer de pulmón (Blom /5) [167] la incidencia global fue de 44,3‰ personas/año en un tiempo medio de 5 meses desde el diagnóstico, con importantes variaciones en función del subtipo histológico (carcinoma de células escamosas: 21,2‰, adenocarcinoma: 66,7‰) o de algunas circunstancias clínicas (cáncer sin ETV previa: 42,6‰ personas/año, primer mes tras radioterapia: 110,2‰ personas/año, tras quimioterapia: 279,2‰ personas/año, presencia de metástasis a distancia: 220,5‰ personas/año).

En la revisión bibliográfica, se han identificado seis estudios de cohortes, retrospectivos unicéntricos y de calidad intermedia (Levitan/3, Otten/3, Sgarabotto/3, Streiff/3, Tateo/3, Ziegler/3) [168-173], que incluyen el seguimiento de pacientes con uno o varios tipos de neoplasia. Todos coinciden en señalar la diferente predisposición a ETV según el tipo de cáncer: mayor en páncreas, ovario, cerebro y linfoma; intermedia en leucemia, renal y estómago; menor en cuello, vejiga y mama.

En un estudio retrospectivo utilizando la base administrativa Medicare (Levitan/3) [168], se obtuvo la siguiente incidencia por tipo de neoplasia:

NEOPLASIA	nº TVP-TEP / nº neoplasias	Tasa de ETV/1.000 neoplasias
Cabeza-cuello	35 / 20.924	1,6
Cerebro	184 / 13.529	11,7
Cérvix	53 / 10.236	4,9
Colon	1.320 / 168.832	7,6
Esófago	64 de / 14.742	4,3
Estómago	280 / 32.655	8,5
Hígado	121 / 22.938	6,9
Leucemia	591 / 47.234	8,1
Linfoma	537 / 52.042	9,8
Mama	469 / 186.273	2,2
Ovario	327 / 26.406	12
Páncreas	488 / 41.551	11
Próstata	1230 / 218.743	5,5
Pulmón	1504 / 232.764	6,1
Recto	417 / 65.837	6,2
Riñón	278 / 34.376	8,4
Útero	226 / 11.606	2,2

Respecto a la recurrencia cuando existe historia previa de TVP, la incidencia fue de 28‰ personas/año.

Intervenciones de profilaxis

El efecto de intervenciones para la profilaxis de la ETV en pacientes con neoplasia se ha evaluado en tres estudios. En un primer ECA (Levine/6) [166] se evaluó el efecto de del tratamiento con warfarina (INR 1,5) durante 6 meses en mujeres con cáncer de mama metastático, encontrándose una reducción del riesgo absoluto de TVP del 3,8% (NNT: 26). Por su parte, en el ECA MEDENOX (Samama /1) [126] sobre prevención primaria en patología médica aguda ingresada, que no aportaba datos desagregados sobre pacientes neoplásicos, se encontró una RAR de ETV a los tres meses del 9,4% (NNT: 10) utilizando en el ingreso enoxaparina 40 mg/día durante dos semanas.

Un ECA sobre prevención secundaria (Meyer/4) [174] y un estudio retrospectivo (Kleindienst/3) [175] sin placebo permitieron valorar los riesgos de la intervención con anticoagulantes. La incidencia

de hemorragia mayor en tres meses de tratamiento fue del 7% con enoxaparina (NND: 14) y del 16% con anticoagulantes orales (ACO) (NND: 7). Tras cirugía la incidencia de hemorragia mayor con enoxaparina durante dos semanas fue del 1,5% (NND: 66). Finalmente, la recurrencia de ETV con enoxaparina fue del 30 ‰ y con ACO del 29‰.

En resumen, la neoplasia es un factor de riesgo de ETV de grado medio con una incidencia en torno al 45‰ personas/año en cáncer de páncreas, ovario, riñón, cerebro, linfoma y leucemia, existiendo importantes variaciones según el tipo y localización de la neoplasia. Por otra parte, el riesgo aumenta sustancialmente en algunas situaciones clínicas relacionadas con la enfermedad como durante el periodo en torno a la cirugía, mientras el paciente recibe quimioterapia o en presencia de metástasis a distancia, circunstancias en las que la incidencia puede subir hasta el 170, 270 y 220‰ personas/año, respectivamente. En ausencia de éstas, una intervención preventiva con HBPM o ACO durante 6 meses sobre 1.000 pacientes evitaría 40 de las 45 ETV en un año, con riesgo de producir entre 71 y 142 hemorragias mayores, respectivamente. En presencia de circunstancias agravantes (periodo pericirugía quimioterapia o metástasis) la profilaxis con 40 mg de enoxaparina sobre 1.000 pacientes evitaría 100 de las 200 ETV que se producirían, con el riesgo de provocar 15 hemorragias mayores.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia-alta	El panel de expertos valida la ponderación de la neoplasia, cuando se combina con otras circunstancias de riesgo, como un factor de riesgo bajo: **peso 2** y la neoplasia en tratamiento con quimioterapia o cirugía como un factor de riesgo alto: **peso 4**. El panel recomienda profilaxis con HBPM en los pacientes con neoplasia en tratamiento con quimioterapia, cirugía y/o metástasis o en presencia de algún otro factor de riesgo (ETV previa) mientras persista esta situación de riesgo o durante 3 a 6 meses (consenso).

Recomendaciones

R 40	**No se recomienda** profilaxis para ETV en pacientes con neoplasias que no reciban tratamiento quimioterápico y no tengan otros factores de riesgo asociados.

Obesidad

Riesgo de ETV

En un estudio de cohortes (Goldhaber/6) [28], que incluyó 111.280 mujeres, se encontró una asociación entre la obesidad (IMC mayor de 28) y el desarrollo de TVP, con un RR de 2,9 (1,5-6). Además, factores como el sedentarismo y el tabaquismo potenciaban el riesgo de ETV en pacientes obesos. En otro estudio (Hansson /6) [176] de una cohorte de varones la obesidad, medida con el IMC, no fue un factor de riesgo, pero sí la obesidad abdominal (perímetro abdominal > 95 cm), siendo el RR de 2,6 (IC95%: 1,1-6). En un tercer estudio de cohortes (Tsai/5) (5), que incluyó a obesos de ambos sexos, se encontró un mayor riesgo en sujetos con un IMC mayor a 30 (RR: 2,3; IC95%: 1,6-3,2). Un extenso estudio retrospectivo (Stein /2) [177] que analizó los registros de alta de cerca de 500 hospitales de EE.UU. durante 21 años, encontró que la obesidad representaba un riesgo para el desarrollo de ETV con un RR de 2,5 (IC95: 2,49-2,51) para el desarrollo de TVP y un RR de 2,21 (IC95%: 2,20-2,23) para el TEP. Estos datos fueron confirmados en otro estudio (Abdollahi/3) [178], en el que el efecto era menor cuando el IMC se situaba entre 25 y 30 con una OR de 1,28 (IC95%: 0,94-1,73) frente a una OR de 2,26 (IC95%: 1,49-3,41) para un IMC mayor de 30. Por otra parte, en un artículo de calidad alta (Alikhan /5) [128] donde se realizó un análisis multivariante de los diferentes factores de riesgo de los pacientes con patología aguda incluidos en el estudio MEDENOX, la obesidad no se identificó como un factor de riesgo independiente (RR: 0,94; IC 95%: 0,59-1,51).

Intervenciones de profilaxis

No se identificó ningún ECA que estudiara de forma aislada las medidas preventivas para la ETV en sujetos obesos. Dos subestudios de sendos ensayos clínicos han analizado el efecto de la obesidad sobre la eficacia de las HBPM en la prevención de la ETV en pacientes médicos. En un artículo de calidad alta (Alikhan /5) [27] se mostró que la utilización de enoxaparina a dosis de 40 mg una vez al día frente a placebo obtenía una reducción absoluta de la incidencia de ETV en los pacientes obesos del 7,7 % (IC95%: 0,18-1,36). En un subestudio del ensayo PREVENT (Kucher /3) [179] se mostró que la obesidad definida como un IMC entre 30-39 no afectaba la eficacia (RR: 0,64; IC95%: 0,32-1,28) y la seguridad (incidencia de hemorragias del 1,7%) de 5.000 UI de dalteparina para prevenir la ETV en pacientes con procesos médicos agudos. Sin embargo, en

pacientes con IMC ≥ 40 una dosis fija diaria de 5.000 UI de dalteparina no sería apropiada sobre todo si existen otros factores de riesgo asociados.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia-alta	El panel de expertos valida la ponderación de la obesidad cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de bajo riesgo: **peso 1.**

Recomendaciones

R 41	**No se recomienda** profilaxis para ETV cuando la obesidad es el único factor de riesgo.

Parálisis de miembros inferiores como secuela de AVCA

Riesgo de ETV

Varios estudios observacionales de cohortes seguidas más de 6 meses, en donde se incluyen pacientes con déficit al menos moderado en un miembro inferior, encuentran incidencias del 10‰ de ETV sintomática (Langhorne/2) [180] y del 12% cuando se realiza flebografía de forma sistemática (Cope/3) [181]. También apoya estos hallazgos un estudio caso-control (Heit/2) [182] con una OR ajustado por otros factores de riesgo de 3,04 (IC95%: 1,25-7,48), para aparición de TVP en pacientes con AVCA, si bien en este estudio no se distingue el episodio agudo de la paresia de MMII como secuela.

Intervenciones de profilaxis

No se ha identificado ningún ECA que estudie el efecto de las medidas de prevención de ETV a largo plazo en pacientes con parálisis residual pasado el AVCA

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad baja-intermedia	El panel de expertos validó la ponderación de la parálisis de MMII cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 1.**

Recomendaciones

R 42	**No se recomienda** profilaxis para ETV cuando la parálisis de miembros inferiores como secuela de un AVCA es el único factor de riesgo.

Trombocitosis

Riesgo de ETV

Sólo se ha identificado un artículo que aportara información sobre el riesgo de ETV en la trombocitosis. Se trataba de un estudio controlado sobre la incidencia de TVP en pacientes con trombocitemia divididos en dos brazos según recibiesen tratamiento con hidroxiurea o no (Cortelazzo/3) (183) . El estudio incluyó cualquier tipo de enfermedad trombótica, tanto arterial como venosa, establecida durante el periodo de seguimiento (entre 2,5 y 42 meses con una media de 27 meses). El 70% de los pacientes del grupo "hidroxiurea" y el 69% del grupo control recibieron antiagregantes plaquetarios. La incidencia de ETV fue tan baja (un solo caso de TVP en el grupo control) que impidió extraer conclusiones.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en pacientes con trombocitosis.

Recomendaciones

R 43	**Se recomienda** no considerar la trombocitosis como un factor de riesgo de ETV.

Trombofilia

Riesgo de ETV

La trombofilia se define como la tendencia hereditaria a la trombosis que tienen algunos pacientes que presentan ETV, incluyendo un proceso adquirido como es el síndrome antifosfolípido. Ordenadas por su frecuencia, las trombofilias son las siguientes:

-Comunes (afectan a un 7-25% de sujetos no seleccionados con TVP): factor V Leiden; mutación G20210A del gen de la protrombina, hiperhomocisteinemia (hereditaria o adquirida), aumento de los niveles de factor VIII y síndrome antifosfolípido.

-Raras (afectan a un 2-2,5% de sujetos no seleccionados con TVP): Deficiencia de antitrombina (AT), deficiencia de proteína C y deficiencia de proteína S.

-Muy raras (afectan a menos del 1% de sujetos no seleccionados con TVP): Disfibrinogenemia, homocistinuria homocigótica, aumento de factor IX, factor XI, o fibrinógeno, etc.

En un estudio prospectivo de calidad alta (Ridker/6) (184), se ha demostrado que en portadores heterocigotos del factor V Leiden a partir de los 50 años la incidencia de ETV sin causa aparente varía del 10 al 52‰ persona/año, siendo las tasas más elevadas en los sujetos mayores de 70 años.

En el caso de la mutación en el gen de la protrombina (G20210A) en un estudio caso-control anidado en una cohorte de calidad alta (Ridker/5) (185) no se logró encontrar diferencias significativas en la incidencia de ETV entre portadores y no portadores de la mutación (RR: 1,7; IC 95%: 0,9-3,1).

El riesgo está claramente establecido en pacientes con niveles de anticuerpos antifosfolípido muy elevados. En un metaanálisis (Wahl/7) [186] se halló un riesgo de trombosis tres veces superior en la cohorte de pacientes con anticuerpos anticardiolipina IgG en niveles superiores al percentil 95 y un riesgo de TVP 11 veces superior asociado al anticoagulante lúpico, independientemente de la presencia de lupus eritematoso sistémico. Estos resultados se confirman en otro metaanálisis (Galli/4) [187] en el que se incluyeron 26 estudios muy heterogéneos de cohortes y casos-control corroborando que la detección de anticoagulante lúpico y, posiblemente, de anticuerpos anticardiolipina IgG a títulos medio y alto identifica a pacientes con riesgo más elevado de ETV.

En las deficiencias de proteína C, S o antitrombina, los estudios sobre el riesgo de ETV están realizados en familiares de enfermos con dicha trombofilia y con antecedentes de ETV. En un estudio de calidad intermedia (Bucciarelli/4) [188] se encontró que el riesgo de trombosis asociado al déficit de AT III es 11 veces superior al de la población general, siendo 5 veces superior para el déficit de proteína C y S.

En un estudio de calidad intermedia (Vaya/3) [150] se mostró un riesgo aumentado de TVP de miembro superior en portadoras de la mutación de la protrombina 20210 y toma de anticonceptivos orales (OR: 3,39; IC95%: 1,6-9,88) respecto a las no portadoras. En un estudio de caso-control de alta calidad (Vossen/5) [189] y en un metaanálisis (Langlois/3) [190], en los que se incluyen a familiares directos de pacientes con ETV y trombofilia, se observó que los parientes portadores asintomáticos del déficit de AT III, proteína C, proteína S y factor V Leiden tenían un riesgo bajo (0,6-0,8 /año) de tener un episodio de trombosis. En un estudio de casos y controles de alta calidad (Bank/5) [191] donde se incluyeron familiares de pacientes con aumento del factor VIII y ETV, determinó un riesgo cuatro veces mayor de sufrir una trombosis en estos sujetos (OR: 3,7; IC95%: 1,9-7,5). En otro estudio de calidad intermedia (Berger/4) [192] en el que se evaluó una serie de 92 casos, el análisis de ligamiento entre el nivel alto de factor VIII y los polimorfismos en los cromosomas 5 y 7 tenía una OR de 4,4.

En relación a los nuevos factores trombofílicos, en un estudio caso-control de calidad intermedia (Dahm/4) [193] se estimó que la disminución del inhibidor del factor tisular por debajo del percentil 10 suponía un incremento del riesgo trombótico con una OR: de 1,7 (IC95%: 1,1-2,6) respecto a los individuos con niveles normales. De forma análoga en un estudio de calidad intermedia (Saposnik/4) [194] se evaluó el riesgo trombofílico que representa el aumento del receptor de la proteína C (sEPCR) y su relación con el haplotipo A3 (OR: 1,8; IC95%: 1,2-2,6). En otro estudio de casos y controles de calidad intermedia (Faioni/4) [195] se encontró que el riesgo trombofílico en los portadores del polimorfismo del factor V del haplotipo HR2 se potencia cuando coexiste con déficit del propio factor V (OR: 4,7; IC95%: 1,8-12,7). En un estudio caso-control de calidad intermedia (Tirado/4) [196], se describe como los portadores homocigotos del polimorfismo C46T del factor XII tienen casi cinco veces más riesgo de tener un episodio trombótico (OR: 4,8; IC95%: 1,5-15,6).

En otro estudio de casos y controles de calidad intermedia (Tripodi/3) [197] se mostró que el acortamiento de la prueba de coagulación TPTA constituye un factor de riesgo de trombosis independiente de la trombofilia congénita o el aumento del factor VIII subyacente (OR: 2,41; IC95%: 1,7-3,6).

Respecto a las circunstancias que concurren en la presentación de ETV en los pacientes con trombofilia, en dos estudios (Bucciarelli/4, Middeldorp/5) [188] [198] se ha mostrado que el desencadenante más frecuente es la cirugía (30%), seguido del puerperio (21%), embarazo (18%), inmovilización (11%), anticonceptivos orales (11%), y la férula de yeso en MMII (6%). En un estudio de buena calidad (Vandenbroucke/5) [53] en el que se evaluó el riesgo de ETV en pacientes en tratamiento con ACO se obtuvo una incidencia de TVP del 28,5‰ personas/año en presencia de factor V Leiden, frente a una incidencia del 0,3 ‰ personas/año en ausencia de dicha asociación.

En un estudio de calidad baja (Pottier/2) [199] donde se analizó la relación entre trombofilia y las circunstancias del primer episodio trombótico, se observó que en los individuos menores de 40 años sin historia familiar de trombosis, la trombofilia más frecuente era la presencia de anticuerpo antifosfolípido (AAF) y que los factores intercurrentes de riesgo (75%) y la historia familiar de trombosis (56%) se asociaban a la presencia de trombofilia (p = 0,01).

En un estudio de calidad alta (Gerhardt/5) [200] se encontró que las mujeres con antecedentes de trombosis durante el embarazo o el puerperio presentaban un alto riesgo de ser portadoras de una trombofilia hereditaria. En esta línea, otro estudio (Friederich/3) [14], en el que se evaluó el riesgo de ETV asociado al embarazo y puerperio en mujeres portadoras de un déficit de AT III, proteína C o S, se encontró una incidencia del 41‰ frente al 5‰ en embarazadas sin trombofilia. En el grupo de portadoras los eventos trombóticos ocurrieron de forma más frecuente en el posparto (3%). En un metaanálisis de calidad intermedia (Conard/3) [201] se confirmó que el embarazo está asociado con el primer episodio de ETV en mujeres portadoras de trombofilia.

En cuanto al riesgo de recurrencia de ETV en pacientes con trombofilia y antecedente de TVP se ha estimado que es 2,5 veces superior en pacientes portadores del factor V de Leiden (Simioni/6) [202], 2 veces superior en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (Schulman/4, Khamashta/4) [203-204], y hasta 7 veces más alto cuando existe elevación del factor VIII (incidencia anual de recurrencia a 2 años >10%)(Kyrle/5) [205]. Para el déficit de proteína C, S o AT III, en un estudio de calidad intermedia (van den Belt/ 3) [206] se encontró un riesgo de recurrencia tras la trombosis del 10% en el primer año y del 23%. a los 5 años.

Los resultados de un estudio de alta calidad (Santamaría/5) [207] confirman que aproximadamente el 30% de los pacientes con un primer episodio de TVP espontánea tienen anormalidades trombofílicas (congénitas o adquiridas), y que el 35% de estos pacientes tienen un nuevo episodio de ETV a los cuatro años del primer evento, comparado con el 20% aproximadamente de los pacientes que no tienen trombofilia. Los pacientes con trombofilia adquirida (AAF e hiperhomocisteinemia) tienen un mayor riesgo acumulado de recurrencia con un RR de 3,31 (IC95%: 1,57-6,92, p = 0,002) respecto a los que no tienen trombofilia.

El riesgo de recurrencia de ETV en los pacientes con trombofilia no está tan bien definido en otros tres artículos de calidad intermedia evaluados. En un estudio (Baglin/4) [208], la tasa de recurrencia después de un primer episodio de trombosis no estuvo relacionada con la presencia o ausencia de trombofilia congénita simple (RR: 1,5; IC95%: 0,82-2,77), datos similares a los obtenidos en una cohorte (Christiansen/4) [209]. Por otra parte, en otro estudio de cohortes (Bank/3) [191] el mayor riesgo de recurrencia se observó en los pacientes con trombofilia adquirida (AAF e hiperhomocisteinemia) o con anomalías congénitas múltiples.

Finalmente, al clínico le interesa saber en qué sujetos debe sospecharse la existencia de de una trombofilia. En un estudio de calidad alta (Mateo/5) [210] en el que se valoraron los datos clínicos que se asociaban con trombofilia en una cohorte prospectiva de pacientes con ETV, se obtuvieron los siguientes RR: historia familiar de TVP (2), edad inferior a 45 años en el primer episodio de TVP (1,7), TVP espontánea (1,8) y TVP recurrente (1,6). Cuando existen dos factores de los anteriores, el riesgo medido como OR de ser portador de una trombofilia es de 3,2; para tres factores clínicos de 5,6 y para cuatro factores de 10. Por lo tanto, la sospecha de trombofilia aumenta en presencia de un mayor número de factores.

Intervenciones de profilaxis.

Según un documento de consenso/4 [211] en un sujeto con trombofilia se debe realizar profilaxis de ETV en todas las situaciones de riesgo como si de un sujeto sin este rasgo se tratase. No hay datos que indiquen que deba hacerse un manejo diferente en los pacientes con trombofilia, excepto en lo referente a la duración de la anticoagulación tras un episodio de ETV, con el objetivo de evitar la recurrencia (Hirsh/4) [212]. Para ello habrá que realizar un balance entre el riesgo específico de recurrencia asociado a la trombofilia, y el riesgo de hemorragia por la anticoagulación (un 1% anual para las hemorragias graves y un 0,25% anual de muerte). En general se estima que una vez superada la fase aguda de la TVP, el beneficio de la anticoagulación supera al riesgo cuando la trombofilia tiene un riesgo de recurrencia anual superior a un 10%.

Otro elemento a considerar en la profilaxis secundaria es el que haya existido o no un desencadenante reversible y su persistencia.

En una cohorte retrospectiva de 147 pacientes con síndrome antifosfolípido (Khamashta/2) [204] se evaluó la incidencia de recurrencias dependiendo del tipo de tratamiento realizado tras un episodio de ETV. En los pacientes en tratamiento permanente con dicumarínicos, manteniendo un INR por encima de 3 no se produjó ninguna recurrencia (0%), mientras que con un INR por debajo de 3 la tasa de recurrencias paciente/año fue del 0,23%. Cuando se utilizó antiagregación con aspirina la tasa de recurrencias fue del 0,18%. La mayor incidencia se produjo durante los 6 meses siguientes al episodio de ETV. En dos estudios de calidad intermedia (Crowther/4) [213] y (Finazzi/4) [214], se evidenció que la estrategia de mantener con anticoagulantes un INR entre 3,1-4 no es superior a la de mantener un INR entre 2-3 para prevenir las recurrencias de ETV en pacientes con AAF, con un RR de 2,9 (IC95%: 0,3-28) y de 1,97 (IC95%: 0,49-7,89), respectivamente. El mismo efecto de prevención de recurrencias de ETV se obtiene en la elevación de factor VIII, cuando se mantiene la anticoagulación durante 2 años (Kyrle/5) [205]. El estudio retrospectivo de una serie de pacientes con deficiencias de proteína C, S o AT III (van den Belt/2) [206] mostró una tasa de recurrencia del 1,3% en el grupo tratado con anticoagulantes orales entre uno y tres años, frente al 2,7% en los no tratados.

Finalmente, un estudio de baja calidad (Simioni/2) [202] analizó de forma retrospectiva el efecto preventivo de las HBPM en las recurrencias de TVP durante el embarazo y el puerperio

en una serie de mujeres con antecedentes de ETV y trombofilia familiar, encontrandose una incidencia del 250‰ en las mujeres no tratadas frente al 83‰ en las que recibieron profilaxis con HBPM.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia-alta	El panel de expertos validó la ponderación de la trombofilia cuando se combina con otras circunstancias de riesgo como un factor de riesgo bajo: **peso 2**.

Recomendación

R 44	**No se recomienda** profilaxis para ETV en sujetos con trombofilia sin antecedente de ETV.
R 45	**Se recomienda** profilaxis con HBPM en sujetos con trombofilia y antecedente de ETV previa cuando hay exposición a otro factor de riesgo intercurrente y mientras persista la exposición.

Trombosis venosa profunda o superficial previa

Riesgo de ETV

En un estudio comunitario de calidad alta (Kyrle/5) (205) que incluyó a 826 pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP), la incidencia de un nuevo episodio de ETV, a los dos años de suspender la profilaxis secundaria con anticoagulantes, fue del 12%. En este estudio se encontró un riesgo de recurrencia mayor en varones que en mujeres, con una incidencia del 20% y del 6%, respectivamente (RR: 3,6; IC95%: 2,3-5,5; $p < 0,001$). Por otra parte, en una cohorte poblacional de 1.720 personas con TVP seguidas durante 10 años se apreció una recurrencia media acumulada al año del 5%, con un 1% de incremento cada año posterior (Heit/5) (181). Estos hallazgos coinciden con los obtenidos en otros tres estudios de casos y controles con muestras hospitalarias y calidad intermedia y baja (Bonifacj/4; Donnamaria/2; Oger/2) (215-217), en los que también se objetiva un aumento del riesgo con una OR entre 2-4 ajustada por otros factores.

Un estudio comunitario de baja calidad encontró que el antecedente de trombosis venosa superficial (TVS) previa también se asocia a un mayor riesgo con una OR de 4,3 (IC95%: 1,76-10) (Heit/2) (182). Por otra parte, el riesgo de recurrencia de TVP aumenta cuando además existe el antecedente de trombosis venosa superficial (TVS) previa. Así, en un estudio prospectivo comunitario de alta calidad (Schonauer/6) (218), que incluyó el seguimiento prolongado de 615 pacientes tras discontinuar la profilaxis secundaria con anticogulantes por un primer episodio de TVP, la tasa de recurrencia de TVP fue del 27% en los pacientes con antecedente de TVS y TVP, y del 12% de en los pacientes que solo tenían el antecedente de TVP. En este estudio, el antecedente de TVS es un factor de riesgo independiente para la recurrencia de TVP con un RR de 2,1 (IC95%: 1,0-4,2). La probabilidad de recurrencia de una TVP es del 10,7% (IC95%: 7,9-13,5), 17,9% (IC95%: 13,9-22) y 23,7% (IC95%: 18-29,4) a los dos, cuatro y seis años, respectivamente.

Intervenciones de profilaxis

No se ha identificado ningún ECA que estudie de forma aislada la prevención de la ETV en relación con la presencia de TVP previa. Por otra parte, la profilaxis con medidas físicas, como las medias elásticas compresivas (Amaragiri/4) (219), no se asocia a efectos adversos excepto en sujetos con arteriopatía oclusiva periférica, y tiene un balance riesgo/beneficio favorable.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad alta	El panel de expertos validó la ponderación del antecedente de TVP/TVS previa al combinar con otras circunstancias de riesgo como un factor de bajo riesgo: **peso 2** para la TVP y **peso 1** para la TVS.

Nivel de riesgo

R 46	**No se recomienda** de forma sistemática profilaxis para ETV cuando la trombosis venosa profunda y/o trombosis venosa superficial previa son los únicos factores de riesgo.

Varices

Riesgo de ETV

Hay pocos estudios que analicen los antecedentes de venas varicosas en piernas como un factor de riesgo de TVP. En algunos estudios comunitarios se menciona este factor, pero al estar diseñados para evaluar otros objetivos, incluyen muestras muy sesgadas y aunque señalen incidencias elevadas, las evidencias son de baja calidad para el análisis de este factor, como por ejemplo un estudio (Daly/2) [220] que encontró una prevalencia de TVP del 1,85% en una cohorte de mujeres en THS. En otro estudio (Heit/3) [182], anidado en una cohorte poblacional con TVP previa, no se encontró mayor riesgo en pacientes con varices (RR: 0,85), con una incidencia acumulada durante el primer año del 5% y del 7% al segundo año.

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en pacientes con varices.

Recomendaciones

R 47	**No se recomienda** de forma sistemática profilaxis para ETV cuando la existencia de varices es el único factor de riesgo.

Vasculitis

- Riesgo de ETV

Enfermedad de Behçet:

En estudios retrospectivos de calidad baja (Houman/2; Gürler/1) [221-222] la prevalencia de TVP en pacientes con enfermedad de Behçet se situó entre el 91 y el 389‰. Los factores que se asociaron a un mayor riesgo de ETV fueron: sexo masculino (OR entre 4,3 y 5,02) (Houman/2;Gürler/1, Koç/4) [221-223], prueba de patergia positiva (OR: 1,7) [221] -[223] y afectación ocular [223].

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio prospectivo observacional de calidad alta en el que se incluyeron 180 pacientes (Merkel/5) [224] se obtuvo una tasa de ETV del 70‰ personas/año (IC 95%: 40-114).

Intervenciones de profilaxis

No se han identificado estudios sobre intervenciones para la prevención de la ETV en pacientes con vasculitis.

Nivel de riesgo

Evidencias de calidad intermedia-alta	El panel de expertos validó la ponderación de la enfermedad de Behçet y la granulomatosis de Wegener al combinar con otras circunstancias de riesgo como un factor de bajo riesgo**: peso 2.**

Recomendacion

R 48	**No se recomienda** de forma sistemática profilaxis para ETV cuando la vasculitis es el único factor de riesgo.

Circunstancias sin riesgo demostrado de ETV

En la revisión bibliográfica realizada para la elaboración de esta Guía no se identificaron evidencias relevantes sobre riesgo de ETV asociado a los siguientes factores:

CATÉTER EPIDURAL
DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU)
ESTIMULADORES OVÁRICOS
ETILISMO
HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA
HEPATOPATÍA
OCUPACIÓN
RANELATO DE ESTRONCIO
SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO
UBICACIÓN DEL PACIENTE

GUÍA PRETEMED 2007

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

(1) Silverstein MD, Heit JA, Morh DN, Petterson TM, O`Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: 25 year population-based study. Arch Intern Med 1998; 158(6): 585-593.

(2) Anderson FA, Jr., 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. Arch Intern Med 1991; 151(5): 933-938.

(3) Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost 2000; 83(5): 657-660.

(4) Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. Chest 1999; 116(4): 909-913.

(5) Tsai A, Cushman M, Rosamond W, Heckbert S, Polak J. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. Arch Intern Med 2002; 162(10): 1.182-1.189.

(6) Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. TI - Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. Arch Intern Med 1997; 157(15): 1.665-1.670.

(7) Cogo A, Bernardi E, Prandoni P. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. Arch Intern Med 1994; 154(2): 164-168.

(8) James KV, Lohr JM, Deshmukh RM, Cranley JJ. Venous thrombotic complications of pregnancy. Cardiovasc Surg 1996; 4(6): 777-782.

(9) McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. Thromb Haemost 1997; 78(4): 1.183-1.188.

(10) Rudigoz RC, Arnaud MF, Dargent, Magnin P. The risk of thromboembolism in pregnancy and in the post-partum period. A review of 28,828 pregnancies. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1981; 10(2): 155-161.

(11) Weiss NS. Bias in studies of venous thromboembolism in relation to the use of new formulations of oral contraceptives. Contraception 1997; 55(3): 189-190.

(12) Salonen RH, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. Epidemiology 2001; 12(4): 456-460.

(13) Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. Arch Intern Med 2000; 160(22): 3.415-3.420.

(14) Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. Ann Intern Med 1996; 125(12): 955-960.

(15) Ginsberg J, Brill-Edwards P, Burrows R, Bona R, Prandoni P, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. Thromb Haemost 1992; 67(5): 519-520.

(16) Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2000; 160(6): 761-768.

(17) Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, et al. Safety of withholding heoarin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343(20): 1.439-1.444.

(18) Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle P, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. Blood 2002; 100(3): 1.060-1.062.

(19) Sanson BJ. Safety of Low-Molecular-Weight Heparin in Pregnancy: A systematic Review. Thromb Haemost 1999; 81(5): 668-672.

(20) Rey E, Rivard GE. Propylaxis and treatment of thromboembolic diseases during pregnancy with dalteparin. Int J Gynaecol Obstet 2000; 71(1): 19-24.

(21) Bombeli T. Evaluation of an optimal dose of low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in pregnant women at risk of thrombosis using coagulation activation markers. Haemostasis 2001; 31(2): 90-98.

(22) Blomback M. Tromboprophylaxis with low molecular mass heparin, "Fragmin" (dalteparin), during pregnancy- a longitudinal safety study. Blood Coagul Fibrinolysis 1998; 9(1): 1-9.

(23) Gates S, Brocklehurtst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and early postnatal period (Cochrane Review). The Cochrane Library (2) 2002.

(24) Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. J Intern Med 1992; 232(2): 155-160.

(25) Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. JAMA 1992; 268(13): 1.689-1.696.

(26) Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. Br J Surgery 1957; 45(191): 209-236.

(27) Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14(4): 341-346.

(28) Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA 1997; 277(8): 642-645.

(29) Kraaijenhagen RA. Travel and risk of venous thrombosis. Lancet 2000; 356(9.240): 1.492-1.493.

(30) Lapostolle F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. N Engl J Med. 2001; 345(11): 779-783.

(31) Perez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Pérez-Walton I, Luque M, Guillén C, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. Arch Intern Med 2003; 163(22): 2.766-2.770.

(32) Hertzberg SR, Roy S, Hollis G, Brieger D, Chan A, Walsh W. Acute symptomatic pulmonary embolism associated with long haul air travel to Sydney. Vasc Med 2003; 8(1): 21-23.

(33) Paganin F, Bourde A, Yvin JL, Genin R, Guijarro JL, Bourdin A, et al. Venous thromboembolism in passengers following a 12-h flight: a case-control study. Aviat Space Environ Med 2003; 74(12): 1.277-1.280.

(34) Hughes RJ, Hopkins RJ, Hill S, Weatherall M, Van de WN, Nowitz M, et al. Frequency of venous thromboembolism in low to moderate risk long distance air travellers: the New Zealand Air Traveller's Thrombosis (NZATT) study. Lancet 2003; 362(9.401): 2.039-2.044.

(35) Kelman CW, Kortt MA, Becker NG, Li Z, Mathews JD, Guest CS, et al. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study. BMJ 2003; 327(7.423): 1.072.

(36) Schwarz T, Siegert G, Oettler W, Halbritter K, Beyer J, Frommhold R, et al. Venous thrombosis after long-haul flights. Arch Intern Med 2003; 163(22): 2.759-2.764.

(37) Jacobson BF, Munster M, Smith A, Burnand KG, Carter A, Abdool-Carrim AT, et al. The BEST study--a prospective study to compare business class versus economy class air travel as a cause of thrombosis. S Afr Med J 2003; 93(7): 522-528.

(38) Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, Podda GM, Passamonti SM, Pedotti P, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. Arch Intern Med 2003; 163(22): 2.771-2.774.

(39) Gajic O, Warner DO, Decker PA, Rana R, Bourke DL, Sprung J. Long-haul air travel before major surgery: a prescription for thromboembolism?. Mayo Clin Proc 2005; 80(6): 728-731.

(40) Arya R, Barnes JA, Hossain U, Patel RK, Cohen AT. Long-haul flights and deep vein thrombosis: a significant risk only when additional factors are also present. Br J Haematol 2002; 116(3): 653-654.

(41) Ribier G, Zizka V, Cysique J, Donatien Y, Glaudon G, Ramialison C. (Venous thromboembolic complications following air travel. Retrospective study of 40 cases recorded in Martinique). Rev Med Interne 1997; 18(8): 601-604.

(42) McQuillan AD, Eikelboom JW, Baker RI. Venous thromboembolism in travellers: can we identify those at risk? Blood Coagul Fibrinolysis 2003;14(7): 671-675.

(43) Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, Baudouy M. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. Chest 1999; 115(2): 440-444.

(44) Tardy B, Page Y, Zeni F, Decousus H, Comtet C, Cusey I, et al. (Phlebitis following travel). Presse Med 1993; 22(17): 811-814.

(45) Eklof B, Kistner RL, Masuda EM, Sonntag BV, Wong HP. Venous thromboembolism in association with prolonged air travel. Dermatol Surg 1996; 22(7): 637-641.

(46) Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. Lancet 2001; 357(9.267): 1.485-1.489.

(47). Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaides AN, Ricci A, Gerolaukos G, Shah SSG, et al. Prevention of venous trombosis with elastic stockings during long-haul flights: The LONFLIT 5 JAP Study. Clin Appl Thromb Hemost 2003; 9(3): 197-201.

(48) Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, Geroulakos G, Lennox A, Myers KA, et al. The LONFLIT4-Concorde--Sigvaris Traveno Stockings in Long Flights (EcoTraS) Study: a randomized trial. Angiology 2003; 54(1): 1-9.

(49) Cesarone MR, Belcaro G, Errichi BM, Nicolaides AN, Geroulakos G, Ippolito E, et al. The LONFLIT4--Concorde Deep Venous Thrombosis and Edema Study: prevention with travel stockings. Angiology 2003; 54(2): 143-154.

(50) Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, Ricci A, Ippolito E, Dugall M, et al. Prevention of venous thrombosis and thrombophlebitis in long-haul flights with pycnogenol. Clin Appl Thromb Hemost 2004; 10(4): 373-377.

(51) Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, Ricci A, Geroulakos G, Ippolito E, et al. Prevention of venous thrombosis in long-haul flights with Flite Tabs: the LONFLIT-FLITE randomized, controlled trial. Angiology 2003; 54(5): 531-539.

(52) Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, Incandela L Geroulakos G, et al. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study-prvention with aspirin vs low-molecular-weigth heparin (LMWH) in hig-risk subjects: a randomized trial. Angiology 2002; 53(1): 1-6.

(53) Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet 1994; 344(8.935): 1.453-1.457.

(54) Kemmeren JM, Algra A, Grobbe DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ 2001; 323(7.305): 131-134.

(55) Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. Contraception 1999; 59(2): 79-83.

(56) Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, Jick SS. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. BMJ 2000; 321(7.270): 1.190-1.195.

(57) Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae KD, Tyrer F, et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. Br J Clin Pharmacol 2000; 49(6): 580-590.

(58) Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. Arch Intern Med 2000; 160(1): 49-52.

(59) Lidegaard O. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25(7): 575-577.

(60) Conard J, Plu-Bureau, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. Contraception 2004; 70(6): 437-441.

(61) Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. Obstet Gynecol 2007;109(2 Pt 1): 339-346.

(62) Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 Ag of ethinyl estradio. Contraception 2006; 73(3): 223-228.

(63) Ray JG, Mamdani MM, Yeo EL. Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and the risk of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2002; 88(2): 205-209.

(64) Parkin L, Skegg DC, Herbison GP, Paul C. Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003; 12(8): 647-652.

(65) Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. Arch Intern Med 2005; 165(22): 2.677-2.682.

(66) Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. Lancet 2000; 356(9.237): 1.219-1.223.

(67) Gould JR, Carloss HW, Skinner WL. Groshong catheter-associated subclavian venous thrombosis. Am J Med 1993; 95(4): 419-423.

(68) Grove. Thrombosis related to peripherally inserted central catheters. J Vasc Interv Radiol 2000; 11(7): 837-884.

(69) McDonald CC, Alexander FE, Whyte BW, Forrest AP, Stewart HJ. Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomised trial. The Scottish Cancer Trials Breast Group. BMJ 1995; 311(7.011): 977-980.

(70) Torramade JR, Cienfuegos JA, Hernández JL, Pardo F, Benito C, González J, et al. The complications of central venous access systems: a study of 218 patients. Eur J Surg 1993; 11(2): 142-144.

(71) Lee AY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. J Clin Oncol 2006; 24(9): 1.404-1.408.

(72) Cortelezzi A, Moia M, Falanga A, Pogliani EM, Agnelli G, Bonizzoni E, et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. Br J Haematol 2005; 129(6): 811-817.

(73) Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices--prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). Thromb Haemost 1996; 75(2): 251-253.

(74) Luciani A, Clement O.Halimi P., Goudot D, et al. Catheter-related upper expremity deep venous thtrombosis in cancer patients: a prospective study base on Doppler US. Radiology 2001; 220(3): 655-660.

(75) Mandala M, Curigliano G, Bucciarelli P, Ferretti G, Mannucci PM, Colleoni M, et al. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation and the risk of subclavian vein thrombosis in patients with breast cancer and a central venous catheter. Ann Oncol 2004; 15(4): 590-593.

(76) Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. J Clin Oncol 2005; 23(18): 4.063-4.069.

(77) Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, Di Somma FC, Paoletti F, Ageno W, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. J Clin Oncol 2005; 23(18): 4.057-4.062.

(78) Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, Biakhov M, Irwin D, Marschner N, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol 2006; 17(2): 289-296. Epub 2005 Nov 29.

(79) Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chest 1998; 113(1): 165-171.

(80) Bern NM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF,et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomizes prospective trial. Ann Intern Med 1990; 112: 423-428.

(81) Wun T, Law L, Harvey D, Sieracki B, Scudder SA, Ryu JK. Increased incidence of symptomatic venous thrombosis in patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemotherapy, radiation, and erythropoietin. Cancer 2003; 98(7): 1.514-1.520.

(82) Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group; Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005; 353(26): 2.747-2.757.

(83) Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002; 359(9.324): 2.131-2.139.

(84) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350(11): 1.081-1.092.

(85) Van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, Schalij MJ, Meinders AE, Huisman MV. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. J Cardiovasc Elecrophysiol 2004; 15(11): 1.258-1.262.

(86) Antonelli D, Turgeman Y, Kaveh Z, Artoul S, Rosenfeld T. Short-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker insertion. Pacing Clin Elecrophysiol 1989; 12(2): 280-282.

(87) Mitrovic V, Thormann J, Schlepper M, Neuss H. Thrombotic complications with pacemakers. Int J Cardiol 1983; 2(3-4): 363-374.

(88) Stoney WS, Addlestone RB, Alford WC, Burrus GR, Frist RA, Thomas CS. The incidence of venous thrombosis following long-term transvenous pacing. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 22(2): 166-170.

(89) Kar AK, Gosh S, Majumdar A, Mondal M, Dutta I. Venous obstruction after permanent pacing. Indian Heart J 2000; 52(4): 431-433.

(90) Seeger W, Scherer K. Asymptomatic pulmonary embolism following pacemaker implantation. Pacing Clin Electrophysiol 1986; 9(2): 196-199.

(91) Veronessi U. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Trial. Lancet 1998; 352(9.192): 93-97.

(92) Powles TJ, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital. tamoxifen randomisedchemoprevention trial. Lancet 1998; 352(9.192): 98-101.

(93) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Bresst and Bowell Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90(18): 1.371-1.388.

(94) IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised control prevention trial. Lancet 2002; 360(9.336): 817-824.

(95) Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. Lancet 2003; 361 (9.354): 296-300.

(96) Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. J Gen Intern Med 2003; 18(11): 937-947.

(97) Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355(2): 125-137.

(98) Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L, Jr., Sarkar S, Ciaccia A, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. Obstet Gynecol 2004; 104(4): 837-844.

(99) Martino S, Disch D, Dowsett SA, Keech CA, Mershon JL. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. Curr Med Res Opin 2005; 21(9): 1.441-1.452.

(100) Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(8): 3.841-3.846.

(101) Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. Lancet 1996; 348: 983-987.

(102) Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med 2000; 132: 689-696.

(103) Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Gauley J, Grady D. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERSII). JAMA 2002; 288(1): 58-66.

(104) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-333

(105) Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet 1996; 348(9.033): 981-983.

(106) Perez GS, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, Duque OA. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. BMJ 1997; 314(7.083): 796-800.

(107) Daly E, Vessey MP, Painter R, Hawkins MM. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. Lancet 1996; 348(9.033): 1.027.

(108) Varas-Lorenzo C, García-Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalisation for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. Am J Epidemiol 1998; 147(4): 387-390.

(109) Miller J, Chan B, Nelson H. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and Meta-analysis for the U.S. Preventive Service Task Force. Ann Intern Med 2002; 136(9): 680-690.

(110) Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). Thromb Haemost 2000; 84(6): 961-967.

(111) 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): 1.573-1.580.

(112) Douketis JD, Julian JA, Kearon C, Anderson DR, Crowther MA, Bates SM, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. J Thromb Haemost 2005; 3(5): 943-948.

(113) Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. JAMA 2004; 292(13): 1.581-1.587.

(114) Bath PM. Low-molecular-wieght heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2000; 31(7): 1.770-1.778.

(115) Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. Am J Phys Med Rehabil 2003; 82(5): 364-369.

(116) Mazzone C, Chiodo Grandi F, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. Cochrane Database Syst Rev 2002; (1): CD001922.

(117) Sherman DG, Albert GW, Bladin C, Fieschi c, Gavia AA, Kase CS, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractined heparin for the prevention of venous thromboembilism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label ramdomised comparison. Lancet 2007; 369(9.570): 1.347-1.353.

(118) Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S. Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation. J Neurol 2000;247(3): 209-214.

(119) Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW.Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage.J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54(5): 466-467.

(120) Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Swaminathan R, Moody A, Seed PT, et al. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke. QJM 2004; 97(5): 293-296.

(121) Herkner H, Thoennissen J, Nikfardjam M, Koreny M, Laggner AN, Mullner M. Short versus prolonged bed rest after uncomplicated acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. J Clin Epidemiol 2003; 56(8): 775-781.

(122) Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. BMJ 1996; 313(7.058): 652-659.

(123) Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. Lancet 1996; 347(9.012): 1.357-1.361.

(124) Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. Lancet 2006; 367(9.516): 1.075-1.079.

(125) Hull R.D. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Curr Con Throm 1998; 82(1): 477-493.

(126) Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med 1999; 341(11): 793-800.

(127) Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. J Clin Epidemiol 2001; 54(8): 810-816.

(128) Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. Arch Intern Med 2004; 164(9): 963-968.

(129) 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 2006; 332(7.537): 325-329.

(130) Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. Arch Intern Med 2002; 162(19): 2.173-2.176.

(131) Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. Haemostasis 1993; 23 Supl 1: 20-26.

(132) Lassen R., Borris L, Nakov R. Use of the Low-Molecular-Weight heparin reviparin to prevent dep-vein thrombosis after leg injury requiring inmolilization. N Engl J Med 2002; 347(10): 726-730.

(133) Petrauskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. Diabetologia 2005; 48(5): 1.017-1.021.

(134) Russell MW, Taylor DC, Cummins G, Huse DM. Use of managed care claims data in the risk assessment of venous thromboembolism in outpatients. Am J Manag Care 2002; 8 Supl 1: S3-S9.

(135) Jones EW, Mitchell JR. Venous thrombosis in diabetes mellitus. Diabetologia 1983; 25(6): 502-505.

(136) Sonoda K, Ikeda S, Mizuta Y, Miyahara Y, Kohno S. Evaluation of venous thromboembolism and coagulation-fibrinolysis markers in Japanese patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2004; 39(10): 948-954.

(137) Bernstein R, Haim N, Brenner B, Sarig G, Bar-Sela G, Gaitini D. Venous sonography for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with cancer undergoing chemotherapy. J Ultrasound Med 2004; 23(5): 655-658.

(138) Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin Proc 1986; 61(2): 140-145.

(139) Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?. Gut 2004; 53(4): 542-548.

(140) Schonhofer B, Kohler D. Relevance of deep venous thrombosis of the leg in patients with acute exacerbated COPD. Pneumologie 1999; 53(1): 10-14.

(141) Winter JH, Buckler PW, Bautista AP, Smith FW, Sharp PF, Bennett B, et al. Frequency of venous thrombosis in patients with an exacerbation of chronic obstructive lung disease. Thorax 1983; 38(8): 605-608.

(142) Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, Armstrong JD, Shigeoka JW. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. A prospective study. Am Rev Respir Dis 1981; 123(1): 32-36.

(143) Modesto-Alapont M, Nauffal-Manzur D, Ansotegui-Barrera E, Menendez-Villanueva R, Ballesta A, Touza R, et al. (Can home prophylaxis for venous thromboembolism reduce mortality rates in patients with chronic obstruct-tive pulmonary disease?). Arch Bronconeumol 2006; 42(3): 130-134.

(144) Ibarra Perez C, Lau Cortes E. Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. Angiology 1998; 39(6): 505-513.

(145) Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of Hyperhomocyst(e)inemia, Factor V Leiden, and Risk of Future Venous Thromboembolism. Circulation 1997; 95(7): 1.777-1.782.

(146) Eichinger S. Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33(5-6): 342-344.

(147) Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006; 354(15): 1.567-1.577.

(148) Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. Arch Intern Med 1998; 158(19): 2.101-2.106.

(149) Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Sakon M, Suehisa E, Monden M. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. Thromb Res 1997; 88(1): 67-73.

(150) Vaya A, Mira Y, Mateo J, Falco C, Villa P, Estelles A, et al. Prothrombin G20210A mutation and oral contraceptive use increase upper-extremity deep vein thrombotic risk. Thromb Haemost 2003; 89(3): 452-457.

(151) Von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, Dieterich C, Barthels M, Scharrer I, et al. Increased lipo protein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. Blood 2000; 96(10): 3.364-3.368.

(152) Nowak-Gottl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Munchow N, Assmann G, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. Circulation 1999; 100(7): 743-748.

(153) Yang CC, Jick SS, Jick H. Statins and the risk of idiopathic venous thromboembolism. Br J Clin Pharmacol 2002; 53(1): 101-105.

(154) Majluf-Cruz A, Silva-Estrada M, Sanchez-Barboza R, Montiel-Manzano G, Trevino-Perez S, Santoscoy-Gomez M, et al. Venous thrombosis among patients with AIDS. Clin Appl Thromb Hemost 2004; 10(1): 19-25.

(155) Saber A, Aboolian A, LaRaja RD, Baron H, Hanna K. HIV/AIDS and the risk of deep vein thrombosis: a study of 45 patients with lower extremity involvement. Am Surg 2001; 67(7): 645-647.

(156) Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2006; 24(3): 431-436.

(157) Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. Br J Haematol 2004; 126(5): 715-721.

(158) Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Ann Oncol 2004; 15(10): 1.490-1.494.

(159) Kuhlmann U, Steurer J, Bollinger A, Pouliadis G, Briner J, Siegenthaler W. (Incidence and clinical significance of thromboses and thrombo-embolic complications in nephrotic syndrome patients). Schweiz Med Wochenschr 1981; 111(27-28): 1.034-1.040.

(160) LLach F, Arieff AI, Massry SG. Renal vein thrombosis and nephrotic syndome. A prospective study of 36 adult patients. Ann Intern Med 1975; 83(1): 8-14.

(161) Robert A. Clinical correlation between hipercoagulability and thrombo-embolic phenomena. Kidney Int 1987; 31(3): 830-835.

(162) Ruggeri M, Milan M, La Greca G, Castaman G, Rodeghiero F. Adult patients with the nephrotic syndrome: really at high risk for deep venous thromboembolism? Report of a series and review of the literature. Haematologica 1993; 78(6 Supl 2): 47-51.

(163) Casserly LF, Reddy SM, Dember LM. Venous thromboembolism in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 2000; 36(2): 405-411.

(164) Wiesholzer M, Kitzwogerer M, Harm F, Barbieri G, Hauser AC, Pribasnig A, et al. Prevalence of preterminal pulmonary thromboembolism among patients on maintenance hemodialysis treatment before and after introduction of recombinant erythropoietin. Am J Kidney Dis 1999; 33(4): 702-708.

(165) Kakkar VV, Hoppenstead DA, Fareed J, Kadziola Z, Scully M, Nakov R, et al. Randomized trial of different regimens of heparins and in vivo thrombin generation in acute deep vein thrombosis. Blood 2002; 99(6): 1.965-1.970.

(166) Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. Lancet 1994; 343(8.902): 886-889.

(167) Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. J Thromb Haemost 2004; 2(10): 1.760-1.765.

(168) Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999; 78(5): 285-291.

(169) Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. Arch Intern Med 2004; 164(2): 190-194.

(170) Sgarabotto D, Vianello F, Scano F, Stefani PM, Sartori R, Girolami A. Clinical and laboratoristic remission after cryosupernatant plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Haematologica 1998; 83(6): 569-570.

(171) Streiff MB, Segal J, Grossman SA, Kickler TS, Weir EG. ABO blood group is a potent risk factor for venous thromboembolism in patients with malignant gliomas. Cancer. 2004; 100(8): 1.717-1.723.

(172) Tateo S, Mereu L, Salamano S, Klersy C, Barone M, Spyropoulos AC, et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. Gynecol Oncol 2005; 99(1): 119-125.

(173) Ziegler S, Sperr WR, Knobl P, Lehr S, Weltermann A, Jager U, et al. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. Thromb Res 2005; 115(1-2): 59-64.

(174) Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med 2002; 162(15): 1.729-1.735.

(175) Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, Bronst J, Flack J, Herenz K, et al. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien) 2003; 145(12): 1.085-1.090.

(176) Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". Arch Intern Med 1999; 159(16): 1.886-1.890.

(177) Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. Am J Med 2005; 118(9): 978-980.

(178) Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. Thromb Haemost 2003; 89(3): 493-498.

(179) Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. Arch Intern Med 2005; 165(3): 341-345.

(180) Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. Stroke 2000; 31(6): 1.223-1.229.

(181) Cope C, Reyes TM, Skversky NJ. Phlebographic analysis of the incidence of thrombosis in hemiplegia. Radiology 1973; 109(3): 581-584.

(182) Heit JA, Silverstein MD, Morh DN, Petterson TM, O ÐFallon WM, Melton III LJ. Risk Factors For Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Arch Intern Med 2000; 160(6): 809-815.

(183) Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med 1995; 332(17): 1.132-1.136.

(184) Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med 1995; 332(14): 912-917.

(185) Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A Mutation in Prothrombin Gene and Risk of Myocardial Infarction, Stroke, and Venous Thrombosis in a Large Cohort of US Men. Circulation 1999; 99(8): 999-1.004.

(186) Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. Lupus 1998; 7(1): 15-22.

(187) Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Blood 2003; 102(8): 2.717-2.723.

(188) Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, Mannucci PM, De S, V, Palareti G, et al. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(4): 1.026-1.033.

(189) Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, VAN DER Meer FJ, Pabinger I, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). J Thromb Haemost 2005; 3(3): 459-464.

(190) Langlois NJ, Wells PS. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. Thromb Haemost 2003; 90(1): 17-26.

(191) Bank I, Tick LW, Hutten BA, Kramer MH, Middeldorp S, Buller HR. Acquired and inherited thrombophilic factors and the risk for residual venous thrombosis. Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33(4): 192-196.

(192) Berger M, Mattheisen M, Kulle B, Schmidt H, Oldenburg J, Bickeboller H, et al. High factor VIII levels in venous thromboembolism show linkage to imprinted loci on chromosomes 5 and 11. Blood 2005; 105(2): 638-644.

(193) Dahm A, Van H, V, Bendz B, Rosendaal F, Bertina RM, Sandset PM. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. Blood 2003; 101(11): 4.387-4.392.

(194) Saposnik B, Reny JL, Gaussem P, Emmerich J, Aiach M, Gandrille S. A haplotype of the EPCR gene is associated with increased plasma levels of sEPCR and is a candidate risk factor for thrombosis. Blood 2004; 103(4): 1.311-1.318.

(195) Faioni EM, Castaman G, Asti D, Lussana F, Rodeghiero F. Association of factor V deficiency with factor V HR2 97. Haematologica 2004; 89(2): 195-200.

(196) Tirado I, Soria JM, Mateo J, Oliver A, Souto JC, Santamaria A, et al. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46C-->T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. Thromb Haemost 2004; 91(5): 899-904.

(197) Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. Blood 2004; 104(12): 3.631-3.634.

(198) Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van der MJ, et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. Ann Intern Med 2001; 135(5): 322-327.

(199) Pottier P, Cormier G, Truchaud F, Planchon B. Efficiency of systematic thrombophilia screening in idiopathic venous thrombosis: a prospective study in internal medicine. Clin Appl Thromb Hemost 2005; 11(3): 243-251.

(200) Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium 352. N Engl J Med 2000; 342(6): 374-380.

(201) Conard J, Horellou MH, Samama MM. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2003; 29(2): 131-142.

(202) Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506- ->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). N Engl J Med 1997; 336(6): 399-403.

(203) Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. Am J Med 1998; 104(4): 332-338.

(204) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995; 332(15): 993-997.

(205) Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343(7): 457-462.

(206) van den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Buller HR, Girolami A, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. Arch Intern Med 1997; 157(19): 2.227-2.232.

(207) Santamaria MG, Agnelli G, Taliani MR, Prandoni P, Moia M, Bazzan M, et al. Thrombophilic abnormalities and recurrence of venous thromboembolism in patients treated with standardized anticoagulant treatment. Thromb Res 2005; 116(4): 301-306.

(208) Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 2003; 362(9.383): 523-526.

(209) Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA 2005; 293(19): 2.352-2.361.

(210) Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). Thromb Haemost 1997; 77(3): 444-451.

(211) Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001; 114(3): 512-528.

(212) Hirsh J, Kearon C, Ginsberg J. Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. Arch Intern Med 1997; 157(19): 2.174-2.177.

(213) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med 2003; 349(12): 1.133-1.138.

(214) Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost 2005; 3(5): 848-853.

(215) Bonifacj C, Quere I, Dupuy C, Janbon C, Daures JP. (Case control studies of the risk factors for deep-vein thrombosis in an adult population hospitalized in internal medicine). Rev Epidemiol Sante Publique 1997; 45(6): 465-473.

(216) Donnamaria V, Palla A, Petruzzelli S, Manganelli D, Baldi S, Giuntini C. A way to select on clinical grounds patients with high risk for pulmonary embolism: a retrospective analysis in a nested case-control study. Respiration 1995; 62(4): 201-204.

(217) Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, Pomey MP, Bressollette L, Clavier J, et al. The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. Respiration 1997; 64(5): 326-330.

(218) Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. J Vasc Surg 2003; 37(4): 834-838.

(219) Amaragiri SV, Less TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis (Cochrane Review). The Cochrane Library 2002; 1.

(220) Daly E, Vessey MP, Hawkins MM. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet. 1996; 348: 977-980.

(221) Houman MH, Ben Ghorbel I, Khiari Ben Salah I, Lamloum M, Ben Ahmed M, Miled M. Deep vein thrombosis in Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol 2001; 19(5 Supl 24): S48-S50.

(222) Gürler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997; 38(6): 423-427.

(223) Koç Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. J Rheumatol 1992; 19(3): 402-410.

(224) Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, Jr., et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. Ann Intern Med 2005; 142(8): 620-626.

(225) Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer [Cochrane Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD003407. DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub4.

GUÍA PRETEMED 2007

MEDIDAS DE TROMBOPROFILAXIS. USO Y PRECAUCIONES

PROFILAXIS DE LA ETV EN PACIENTES MÉDICOS

Las medidas profilácticas de la ETV disponibles son las siguientes:

Medidas farmacológicas

1. **Heparinas de bajo peso molecular: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, tinzaparina.**
2. **Inhibidores indirectos del factor Xa (fondaparinux)**
3. **Antivitaminas K: acenocumarol, warfarina**

Medidas físicas o no farmacológicas

1. **Medidas físicas generales**
2. **Compresión elástica externa (medias de compresión gradual)**
3. **Presoterapia con dispositivos de compresión neumática (bomba pedia venosa)**

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

1. Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas son mezclas de polisacáridos sulfatados de diferentes pesos moleculares que se obtienen de pulmón de bovino o de mucosa intestinal de cerdo. Su acción anticoagulante se basa en la activación de la antitrombina III (AT III), una enzima que inhibe los factores de coagulación, especialmente la trombina (factor IIa) y el factor Xa.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen a partir de la fragmentación de la heparina estándar o no fraccionada (HNF) por métodos de despolimerización enzimática o química, obteniéndose mezclas de polisacáridos de menor longitud y peso molecular. Las principales diferencias entre los dos tipos de heparinas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Diferencias entre heparina no fraccionada (HNF) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

	HNF	HBPM
Peso molecular	7.000-40.000 (media 12-15.000)	3.500-10.000
Nº de monosacáridos	23-130	10-20
Relación de actividad Xa/IIa	1:1	4:1-2:1
Biodisponibilidad vía SC	10-30%	85-95%
Forma usual de dosificar	Ajustando según tiempo parcial de tromboplastina activada	Dosis fijas

La eficacia y tasa de complicaciones hemorrágicas de ambos tipos de heparinas es similar. Sin embargo, la disminución del peso molecular tiene consecuencias directas sobre la actividad biológica y la farmacocinética de las HBPM respecto a las HNF: inhiben fundamentalmente el factor X, su unión a las proteínas plasmáticas es más débil, tienen una vida media plasmática más larga y con menos variaciones individuales y una mayor biodisponibilidad. Estas características determinan las principales ventajas clínicas de las HBPM: pueden administrarse por vía subcutánea una o dos veces al día y su efecto terapéutico es más predecible, lo que permite ajustar la dosis sin necesidad de realizar controles de coagulación.

Tabla 2. Características de las heparinas de bajo peso molecular

	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Tinzaparina
Peso molecular Rango Media	 3.000-4.200 3.600	 2.000-9.000 5.000	 3.000-8.000 4.500	 2.000-8.000 4.500	 1.500-10.000 6.500
Relación actividad Xa/IIa	5:1	2,5:1	2,7:1	3,2:1	2:1
Semivida plasmática (horas)	5	2,2	2,5	2,4	1,5

Posología

Se utilizan dosis de 3.500 a 5.000 UI cada 24 horas en pacientes con riesgo alto o muy alto (tabla 3). Todas las especialidades farmacéuticas están disponibles en cajas de 2 y 10 jeringillas precargadas; la enoxaparina tiene una presentación de 30 jeringuillas precargadas.

Tabla 3. Dosificación de las HBPM en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes médicos

Fármacos	Dosis / día
Bemiparina Hibor®	3.500 UI (0,2 ml)
Dalteparina Boxol® Fragmin®	5.000 UI (0,2 ml)
Enoxaparina Clexane® Decipar®	4.000 UI (40 mg)
Nadroparina Fraxiparina®	50-70 Kg: 3.800 UI (0,4,ml) > 70 Kg. 5.700 UI (0,6 ml)
Tinzaparina Imnohep®	50-70 Kg: 3.500 UI (0,35 ml) > 70 Kg: 4.500 UI (0,45 ml)

Contraindicaciones, precauciones y advertencias

Los efectos adversos más importantes de las heparinas son la hemorragia y la trombopenia. La hemorragia es más frecuente en pacientes de edad avanzada y con insuficiencia renal. Todas las heparinas pueden inducir plaquetopenia. Se debe controlar la aparición de este efecto adverso mediante la realización de recuentos plaquetarios periódicos. La trombopenia inducida por heparina puede ser de dos tipos: precoz, que aparece antes del 5º día de su utilización, suele ser moderada, autolimitada, y no es necesario suspender la profilaxis. La trombopenia tardía es más frecuente con heparinas no fraccionadas, suele aparecer a partir del séptimo día y es de origen autoinmune. Cuando se asocia a fenómenos trombóticos obliga a suspender la profilaxis con heparina y sustituirla por lepirudina en primer lugar y anticoagulantes orales.

Contraindicaciones absolutas:

- Alergia a heparina.
- Trombopenia en pacientes con agregación in vitro a la heparina de bajo peso molecular

Hay un mayor riesgo de hemorragia o posible agravamiento de ésta en pacientes con:

- Discrasias sanguíneas, hemofilia
- Hipertensión no controlada
- Hemorragia cerebral, gastrointestinal, genitourinaria u otras lesiones orgánicas susceptibles de sangrar
- Úlcera gastroduodenal activa
- Endocarditis bacteriana aguda
- Traumatismos o cirugía reciente ocular o del SNC
- Tratamiento concomitante con fármacos ulcerogénicos o antiagregantes plaquetarios.

Las HBPM deben administrarse con precaución en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave
- Hipertensión arterial no controlada
- Retinopatía hipertensiva o diabética

Interacciones farmacológicas

Las HBPM deben administrarse con precaución en pacientes que siguen tratamiento con fármacos que actúan sobre la hemostasia como:

- Ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios
- Antiinflamatorios no esteroides
- Anticoagulantes orales
- Dextranos
- Trombolíticos

Reacciones adversas

Las reacciones adversas son más frecuentes con tratamientos prolongados superiores a 3 meses. Las reacciones adversas más características son:

- Frecuentes (10-25%): hemorragias y trombocitopenia (a los 1-20 días desde el inicio del tratamiento).
- Ocasionales (1-9%): alteraciones alérgicas: prurito, urticaria, asma, rinitis, fiebre, reacción anafilactoide, reacción vasoespástica alérgica.
- Raras (< 1%): reacción en el lugar de la aplicación, eritema, equimosis, hematoma, necrosis cutánea o subcutánea.
- Excepcionales (<< 1%): osteoporosis y fragilidad ósea con dosis altas y en tratamientos prolongados (3 meses o más).

Uso en el embarazo

Categoría B de la FDA. Las heparinas no atraviesan la barrera placentaria. Puede haber un aumento del riesgo de hemorragia materna cuando se administra durante las últimas semanas del embarazo o en el posparto. Con los datos de eficacia y seguridad disponibles, son recomendadas como fármaco anticoagulante de primera elección en el embarazo. Se recomienda medir la actividad anti factor X en embarazadas tratadas con HBPM al menos una vez al trimestre, con objeto de mantener niveles de actividad plasmática anti Xa entre 0,25 y 0,35 UI/ml.

2. Inhibidores indirectos del factor Xa (fondaparinux)

Fondaparinux es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (FXa). Su actividad antitrombótica consecuencia de la inhibición selectiva del factor Xa mediada por la antitrombina III (AT III). Por su unión selectiva a la AT III, fondaparinux potencia unas 300 veces la neutralización innata del FXa por la AT III. Esta neutralización interrumpe la cascada de coagulación sanguínea e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. Fondaparinux no inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas.

Las indicaciones clínicas formalmente aprobadas han sido para la prevención del tromboembolismo venoso tanto para pacientes quirúrgicos, como los no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo para ETV, principalmente insuficiencia cardíaca grado IV. Asimismo está indicado ante trombocitopenia inducida por heparina tras el uso de lepidurina.

Posología

La posología habitual es una inyección subcutánea de 2,5 mg/24h. Se ha establecido que en paciente con función renal comprometida con aclaración de creatinina entre 20 y 50 ml/min las dosis debe ser de 1,5 mg. El fármaco se administra vía subcutánea con la jeringa precargada.

Farmacocinética

Tras la administración subcutánea se absorbe de forma rápida y completa. La concentración plasmática máxima es de 0,34 mg/l y se obtiene 2 horas tras la administración. La semivida de eliminación es de 17 horas en jóvenes y 21 horas en ancianos. Fondaparinux se excreta por vía renal en un 64-77%.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado como: trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos, patología gastrointestinal ulcerosa activa, hemorragia intracraneal reciente o poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes: ancianos, bajo peso corporal (‹ 50Kg), insuficiencia renal aguda grave (aclaramiento de creatinina ‹ 20 ml/min), insuficiencia hepática grave o trombocitopenia.

En casos de sobredosificación el sulfato de protamina no ha sido efectivo neutralizando los efectos anticoagulantes de fondaparinux. Una sobredosificación acompañada de complicaciones hemorrágicas conlleva la suspensión del tratamiento.

Interacciones farmacológicas

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular. Por otro lado, los anticoagulantes orales (warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINE (piroxicam) y la digoxina no interaccionan con la farmacocinética de este fármaco.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes (1%-10%) son anemia por sangrado, trombocitopenia, elevación reversible de transaminasas séricas y alteración de las pruebas de función hepática. Otros efectos secundarios descritos menos frecuentes (< 0,1%) son vértigo, mareos, cefalea, rash cutáneo, etc.

Uso en el embarazo

No hay datos clínicos disponibles en mujeres embarazadas expuestas por lo que no se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario. Se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana así que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux.

3. Anticoagulantes orales

Los dos anticoagulantes orales (ACO) disponibles en España son acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®). Ambos actúan como antagonistas de la vitamina K impidiendo la carboxilación hacia formas activas de diversos factores de la coagulación, como el II, VII, IX y X así como de las proteínas C y S. Son dos fármacos parecidos en sus características farmacocinéticas, desarrollando su acción máxima en 1-4 días. Tras la suspensión del tratamiento se mantienen sus efectos durante dos días en el caso de acenocumarol y de dos a cinco días para la warfarina.

Posología

El objetivo de la anticoagulación oral para la prevención de eventos tromboembólicos es alcanzar un Indice Internacional Normalizado (INR) de entre 2 y 3.

El INR debe ser controlado de forma diaria durante los primeros días del inicio de la anticoagulación hasta las 48 horas después de lograr el rango terapéutico. A partir de este momento se suele controlar dos veces por semana durante 2 semanas. Posteriormente, la periodicidad de los controles dependerá de la estabilidad del INR, siendo lo habitual mantener controles mensuales durante el tratamiento a largo plazo.Durante el tratamiento con ACO deberán tenerse en cuenta datos de la historia clínica del enfermo, medicación y dieta que pudieran influir en la sensibilidad del paciente a la anticoagulación. En la mayoría de los casos, la falta de un correcto cumplimiento de las recomendaciones prescritas al paciente es la causa de las importantes oscilaciones de la intensidad de anticoagulación que ocurren con el uso de estos fármacos.

Contraindicaciones, precauciones y advertencias

Contraindicaciones absolutas:

- Embarazo (embriopatías, trastornos graves del SNC, sangrado en neonatos)
- Diátesis hemorrágica
- Hemorragia grave activa o hemorragia intracraneal reciente
- Traumatismos o cirugía reciente ocular o del SNC
- Dificultad para el correcto cumplimiento de la terapia atribuibles a condicionamientos personales o familiares (nivel mental o sociocultural, abandono social)

Contraindicaciones relativas:

- Cirugía reciente o inminente, trauma mayor
- Hipertensión arterial grave no controlada
- Retinopatía hemorrágica
- Trombocitopenia
- Insuficiencia renal grave
- Insuficiencia hepática grave
- Historia previa de hemorragia digestiva o úlcera péptica activa

Interacciones farmacológicas

Los anticoagulantes orales interaccionan con múltiples fármacos. Se debe tener especial precaución en la administración de analgésicos y antiinflamatorios, porque las posibilidades de interacción son múltiples: desplazamiento de proteínas plasmáticas, efecto antiagregante plaquetario aditivo al anticoagulante, o efecto ulcerógeno que puede ser agravado por la hipocoagulabilidad sanguínea.

Efectos secundarios

Fundamentalmente hemorragias de diversa localización (tracto gastrointestinal, cerebro, aparato urogenital, útero, hígado, vesícula biliar, retroperitoneo, ocular, etc.) en función de la intensidad de la terapia, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad de base, pero no en función de la duración de la medicación.

Raramente se han descrito con derivados de la cumarina molestias gastrointestinales (náuseas, inapetencia), reacciones alérgicas en forma de urticaria, dermatitis y fiebre así como caída irreversible del cabello.

También se han descrito algunos casos de necrosis cutáneas hemorrágicas relacionadas generalmente con un déficit congénito de proteínas C y S y de lesiones hepáticas.

MEDIDAS FÍSICAS O NO FARMACOLÓGICAS

El estasis venoso que se produce como consecuencia de la pérdida de la contracción muscular periférica en sujetos encamados o sometidos a reposo prolongado es un mecanismo fisiopatológico fundamental en el desarrollo de la trombosis venosa. Con la utilización de medidas físicas se intenta prevenir o disminuir el estasis circulatorio. En general, este tipo de medidas tiene una menor eficacia en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica que las terapias farmacológicas. Su principal ventaja es la mínima incidencia de efectos adversos. Pueden utilizarse en asociación con fármacos. Su uso aislado puede estar indicado en pacientes con muy bajo riesgo o de alto riesgo hemorrágico.

1. Medidas físicas generales

La posición de Trendelemburg es un método altamente eficaz para mejorar el retorno venoso en los pacientes encamados. La elevación de las patas caudales de la cama un mínimo de 10-15 cm provoca una angulación mayor de 6 grados que permite acelerar suficientemente la circulación venosa. Cuando el paciente permanece sentado se debe evitar la posición declive de las piernas.

El inicio precoz de la deambulación en pacientes encamados es otra medida sencilla y eficaz de tromboprofilaxis.

2. Compresión elástica externa

La compresión elástica externa mediante medias o vendajes es un método de profilaxis seguro, simple y moderadamente eficaz. El fundamento físico de la compresión elástica es la ley de Laplace que establece que la presión (P) ejercida es directamente proporcional a la tensión (T) que genera el sistema de compresión e inversamente proporcional al radio de la superficie sobre la que se actúa (P = T/r). Las medidas de compresión elástica externa mejoran la hemodinámica venosa por varios mecanismos: reducen la distensión patológica de las venas, restauran la insuficiencia valvular y reducen el volumen de sangre venosa acelerando el retorno venoso. Adicionalmente dichas medidas aumentan la actividad fibrinolítica de la pared venosa disminuyendo el riesgo de trombosis.

Medias de compresión elástica externa

Las medias de compresión elástica gradual utilizadas para la profilaxis de la ETV se caracterizan porque la compresión decrece continuamente desde el talón hasta el muslo. Una de sus principales ventajas es la posibilidad de uso prolongado tanto en pacientes encamados como ambulatorios. Básicamente se utilizan dos gradientes de compresión: Baja presión (en torno a 18 mmHg a nivel del tobillo) en pacientes encamados y compresión clase I (20-30 mmHg) en pacientes que pueden caminar y en aquellos encamados considerados de alto riesgo. Es muy importante seleccionar una talla adecuada y adiestrar correctamente al paciente en su forma de uso. En el mercado español existe una amplia variedad de productos.

Contraindicaciones

- Isquemia arterial
- Edema secundario a insuficiencia cardíaca
- Gangrena de miembros inferiores

3. Presoterapia con dispositivos de compresion neumática

Los dispositivos de compresión neumática, entre los cuales se incluye la bomba pedia venosa, permiten aplicar una presión intermitente o secuencial sobre los miembros inferiores que acelera el flujo venoso y aumenta la actividad fibrinolítica endógena. Su utilización resulta incómoda para el paciente y tienen un elevado coste, motivos que han limitado su uso en tromboprofilaxis.

Contraindicaciones

- Trombosis venosa profunda (fase aguda)
- Varicoflebitis
- Celulitis
- Insuficiencia cardíaca
- Isquemia arterial

GUÍA PRETEMED 2007

ANEXOS

ANEXO I: PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

EDAD

¿Los sujetos de edad avanzada tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los jóvenes?

¿A partir de qué edad se incrementa el riesgo de ETV?

¿Los sujetos de edad avanzada tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

EMBARAZO Y PUERPERIO

¿Las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de presentar una ETV que las que no lo están?

¿Existe algún periodo del embarazo en el que aumente el riesgo de ETV?

¿Existen factores de riesgo que favorezcan la recurrencia de ETV durante el embarazo?

¿Las mujeres durante el puerperio tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Las mujeres embarazadas o durante el puerperio con antecedentes de ETV tienen mayor riesgo de presentar un nuevo episodio de ETV que las que no tienen antecedentes?

¿Las mujeres embarazadas o durante el puerperio tratadas con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que las no tratadas?

SEXO

¿Los hombres tienen mayor riesgo de presentar una ETV que las mujeres?

¿Los hombres o las mujeres sin otros factores de riesgo de ETV tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

ENCAMAMIENTO/INMOVILIZACIÓN

¿Los sujetos encamados o inmovilizados tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los sujetos encamados o inmovilizados tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

ETILISMO

¿Los sujetos con hábito etílico tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población no consumidora de alcohol?

HÁBITO TABÁQUICO

¿Los sujetos fumadores tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los no fumadores?

¿A partir de qué cantidad de consumo de tabaco se incrementa el riesgo de ETV?

¿A partir de qué tiempo de consumo de tabaco se incrementa el riesgo de ETV?

¿Los sujetos ex fumadores tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los no fumadores?

¿A partir de qué tiempo de dejar el consumo de tabaco desaparece el riesgo de ETV?

¿Los sujetos fumadores tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

OCUPACIÓN

¿Los sujetos con ocupaciones sendentarias tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los que tienen otro tipo de ocupaciones?

SEDENTARISMO

¿Los sujetos con un estilo de vida sedentario tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los que realizan actividad física?

¿Existe algún grado de sedentarismo a partir del cual se incremente el riesgo de ETV?

¿Los sujetos con vida sedentaria tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

VIAJES

¿Los sujetos que realizan un viaje tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los que no lo hacen?

¿Existe algún tiempo de duración de los viajes en avión a partir del cual se incremente el riesgo de ETV?

¿Los sujetos que viajan en avión en clase turista tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los que lo hacen en primera clase?

¿Existen otras circunstancias en los sujetos que viajen en avión que incrementen el riesgo de ETV?

¿Los sujetos que viajan en avión tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

UBICACIÓN DEL PACIENTE

¿Los pacientes hospitalizados o institucionalizados tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los pacientes ambulatorios?

ANTICONCEPTIVOS

¿Las mujeres que toman ACHO tienen mayor riesgo de presentar una ETV que las que no los usan?

¿Las mujeres que toman ACHO de 3ª G tienen mayor riesgo de presentar una ETV que las que toman de 1ª o 2ª G?

¿Existen otras circunstancias o factores en las mujeres que usan ACHO que incrementen el riesgo de ETV?

¿A partir de qué tiempo de uso de ACHO se incrementa el riesgo de ETV?

¿A partir de qué tiempo de dejar el uso de ACHO desaparece el riesgo de ETV?

¿Las mujeres que usan ACHO tratadas con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que las no tratadas?

ANTIDEPRESIVOS

¿Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes tratados con antidepresivos IMAO tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los tratados con otros tipos?

¿Los pacientes que utilizan fármacos antidepresivos tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

ANTIPSICÓTICOS

¿Los pacientes en tratamiento con antipsicóticos tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes tratados con los nuevos antipsicóticos tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los tratados con otros tipos?

¿Los pacientes que utilizan fármacos antipsicóticos tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

CATÉTER EPIDURAL

¿Los pacientes con un catéter epidural tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

CATÉTER VENOSO CENTRAL (CVC)

¿Los pacientes con un catéter venoso central tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿A partir de qué tiempo de implantarse un CVC se incrementa el riesgo de ETV?

¿Existen otras circunstancias en los sujetos con CVC que incrementen el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con CVC tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

DISPOSITIVO INTRAUTERINO

¿Las mujeres que usan DIU tienen mayor riesgo de presentar una ETV que las que no los usan?

ERITROPOYETINA

¿Los pacientes en tratamiento con eritropoyetina tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

ESTIMULADORES OVÁRICOS

¿Las pacientes tratadas con estimuladores ováricos tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

¿Las pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Las pacientes que reciben inhibidores de la aromatasa tratadas con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que las no tratadas?

MARCAPASOS

¿Los pacientes a los que se les implanta un marcapasos tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes portadores de marcapasos tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Durante cuánto tiempo tras implantarse un marcapasos se incrementa el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con marcapasos tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

RANELATO DE ESTRONCIO

¿Los pacientes en tratamiento con ranelato de estroncio tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

TAMOXIFENO/RALOXIFENO

¿Las pacientes en tratamiento con tamoxifeno o raloxifeno tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿A partir de qué tiempo de uso de tamoxifeno o raloxifeno se incrementa el riesgo de ETV?

¿A partir de qué dosis de tamoxifeno o raloxifeno se incrementa el riesgo de ETV?

¿Las pacientes que reciben tamoxifeno o raloxifeno tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

¿Las pacientes con THS tienen mayor riesgo de presentar una ETV que las mujeres menopáusicas que no reciben dicho tratamiento?

¿A partir de qué tiempo de uso de THS se incrementa el riesgo de ETV?

¿A partir de qué tiempo de dejar el THS desaparece el riesgo de ETV?

¿Las pacientes con THS por vía oral tienen mayor riesgo de presentar una ETV que las mujeres que lo reciben en parches transdérmicos?

¿Las pacientes con THS con antecedentes de ETV tienen mayor riesgo de presentar una ETV que las mujeres sin antecedentes de ETV?

¿Las pacientes con THS tratadas con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que las no tratadas?

ACCIDENTE VASCULOCEREBRAL AGUDO (AVCA)

¿Los pacientes con AVCA tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Existe algún factor asociado al AVCA que aumente el riesgo de ETV?

¿Durante cuánto tiempo tras el AVCA se incrementa el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con AVCA tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

DESHIDRATACIÓN

¿Los pacientes con deshidratación tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Durante cuánto tiempo tras un episodio de deshidratación se incrementa el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con deshidratación tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (IAM)

¿Los pacientes con IAM tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con IAM tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

INFECCIÓN AGUDA

¿Los pacientes con infección aguda tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Durante cuánto tiempo tras una infección aguda se incrementa el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con infecciones agudas graves tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los pacientes con infecciones no graves?

¿Los pacientes con infección aguda tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)

¿Los pacientes con IC tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con IC tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

TRAUMATISMO DE MIEMBRO INFERIOR

¿Los pacientes con traumatismos mayores tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Qué traumatismos suponen un mayor riesgo de ETV?

¿Cuánto tiempo tras el traumatismo persiste el riesgo de ETV?

¿Qué otros factores asociados incrementan de forma independiente el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con traumatismos mayores tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

DIABETES MELLITUS (DM)

¿Los pacientes con DM tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con DM descompensada tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Existe algún factor asociado a la DM que aumente el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con DM tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

¿Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con EII tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

¿Los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con EPOC reagudizada tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con EPOC leve tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los pacientes con EPOC grave?

¿Los pacientes con EPOC reagudizada tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

¿Los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

HEPATOPATÍA

¿Los pacientes con hepatopatía tienen menor riesgo de presentar una ETV que la población general?

HIPERHOMOCISTEINEMIA

¿Los pacientes con hiperhomocisteinemia tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Existen circunstancias unidas a la hiperhomocisteinemia que aumenten el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con hiperhomocisteinemia tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

HIPERLIPIDEMIA

¿Los pacientes con hiperlipidemia tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con hiperlipidemia tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

INFECCIÓN VIH

¿Los pacientes con infección VIH tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Existen manifestaciones clínicas o marcadores biológicos de la infección VIH que se asocien a un mayor riesgo de ETV?

¿Los pacientes con infección VIH tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

MIELOMA MÚLTIPLE

¿Los pacientes con mieloma múltiple tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Existen circunstancias asociadas al mieloma que aumenten el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con mieloma múltiple tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

NEFROPATÍA

¿Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con síndrome nefrótico tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con síndrome nefrótico tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

NEOPLASIA

¿Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con cáncer tratados con quimioterapia tienen mayor riesgo de presentar una ETV que los no tratados?

¿Existen otras circunstancias en los pacientes con cáncer que se asocien a un aumento de riesgo de ETV?

¿Los pacientes con cáncer tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

OBESIDAD

¿Los pacientes obesos tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿A partir de qué grado de obesidad se incrementa el riesgo de ETV?

¿Existen otras circunstancias en los sujetos obesos que incrementen el riesgo de ETV?

¿Los pacientes obesos tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

PARÁLISIS DE MMII COMO SECUELA DE AVCA

¿Los pacientes con parálisis en los MMII como secuela de un AVCA tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con parálisis en los MMII como secuela de un AVCA tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO

¿Los pacientes con síndrome mieloproliferativo tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

TROMBOCITOSIS

¿Los pacientes con trombocitosis tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

TROMBOFILIA

¿Los pacientes con trombofilia tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Qué circunstancias permiten sospechar la presencia de una trombofilia?

¿Existen otras circunstancias en los sujetos con trombofilia que incrementen el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con trombofilia sin ETV previa tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) O TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL (TVS) PREVIA

¿Los pacientes con antecedentes de TVP tienen mayor riesgo de presentar un nuevo episodio de ETV que la población general?

¿Los pacientes con antecedentes de TVP durante cuánto tiempo tienen mayor riesgo de presentar un nuevo episodio de ETV que la población general?

¿Los pacientes con TVS tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Existen otras circunstancias en los sujetos con antecedentes de TVP o TVS que incrementen el riesgo de ETV?

¿Los pacientes con antecedentes de TVP o TVS tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

VARICES

¿Los pacientes con varices tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con varices tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

VASCULITIS

¿Los pacientes con vasculitis tienen mayor riesgo de presentar una ETV que la población general?

¿Los pacientes con vasculitis tratados con dosis profilácticas de HBPM tienen menos riesgo de ETV que los no tratados?

ANEXO II. PALABRAS CLAVE Y RESULTADOS DE LA ESTRAGIA DE BÚSQUEDA

FACTOR DE RIESGO	PALABRAS CLAVE (Mesh)	N.º ARTÍCULOS IDENTIFICADOS*	N.,º ARTÍCULOS INCLUIDOS*
FACTORES CONSTITUCIONALES			
Edad	Age factors	201	7
Embarazo	Pregnancy	212	15
Sexo	Sex factors	149	7
HÁBITOS Y ESTILOS DE VIDA			
Encamamiento	Bed rest	26	2
Etilismo	Alcohol related disorders	39	0
Hábito tabáquico	Tobacco use disorders	33	2
Ocupación	Occupational groups Human activities	28	0
Sedentarismo	Exercise Inmobilization	33	1
Ubicación del paciente	Patient care Ambulatory care Day care institutionalization hospitalization Home nursing Patients	157	0
Viajes	Travel	80	25
FÁRMACOS E INTERVENCIONES			
Anticonceptivos hormonales	Contraceptive agents	277	11
Antidepresivos	Antidepressive agents	2	2
Antipsicóticos	Antipsychotic agents	5	4
Catéter epidural	Anesthesia epidural Analgesia epidural	11	0
Catéter venoso central	Catherization, central venous	81	13
Dispositivo intrauterino	Intrauterine devices	6	0
Eritropoyetina	Erythropoietin	13	1
Estimuladores ováricos	Fertility	1	0
Inhibidores de la aromatasa	Aromatase inhibitors	4	3
Marcapasos	Pacemaker artificial	39	6
Tamoxifeno/ Raloxifeno	Tamoxifen Raloxifen	12	11
Ranelato de estroncio	Strontium ranelate	0	0
Terapia hormonal sustitutiva	Estrogen replacement therapy	34	13

El gráfico continua en la página 154

FACTOR DE RIESGO	PALABRAS CLAVE (Mesh)	Nº ARTÍCULOS IDENTIFICADOS*	Nº ARTÍCULOS INCLUIDOS*
CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS AGUDAS			
AVCA con parálisis MMII	Cerebrovascular accident	20	10
Deshidratación	Dehydration	11	1
IAM	Myocardial infarction	38	2
Infección aguda	Infection Sepsis	277	5
Insuficiencia cardíaca	Heart Failure, congestive	33	7
Traumatismos de MMII sin cirugía	Sprains and strains Ankle injuries Casts surgical	19	3
CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS CRÓNICAS			
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	108	5
Enfermedad inflamatoria intestinal	Inflammatory bowel diseases	26	4
EPOC	Lung diseases, obstructive	26	9
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Hemoglobinuria paroxysmal	20	0
Hepatopatía	Hepatitis Liver cirrhosis	22	0
Hiperhomocisteinemia	Hyperhomocysteinemia	62	4
Hiperlipidemia	Hyperlipidemia	43	8
Infección VIH	AIDS serodiagnosis	21	2
Mieloma múltiple	Multiple Myeloma	18	3
Nefropatía	Nephrotic syndrome Kidney failure chronic	267	6
Neoplasia	Neoplasms Hematologic neoplasms Sarcoma	451	13
Obesidad	Obesity	50	8
Síndrome mieloproliferativo	Myeloproliferative disorders	74	0
Trombocitosis	Thrombocytosis	45	1
Trombofilia	Thrombophilia Disseminated intravascular coagulation Antiphospholipid syndrome	396	34
TVP y/o TVS	Venous thrombosis	141	8
Varices	Varicose veins Venous insufficiency	27	2
Vasculitis	Purpura Schonlein-Henoch Wegener`s Granulomatosis Churg Strauss Vasculitis, hypersensivity Polyarteritis nodosa Arteritis Vasculitis, central nervous system	207	4
TOTAL		**3.845**	**225****

AVCA: Accidente vascular cerebral agudo; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: Índice de masa corporal; MMII: Miembros inferiores; TVP: Trombosis venosa profunda; TVS: Trombosis venosa superficial; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana. * Se computan los artículos identificados en la estrategia de búsqueda electrónica y manual **Algunos de los estudios fueron utilizados para responder a las preguntas de investigación de varios factores de riesgo.

GUÍA

PRETEMED

2007

sanofi aventis

La Salud es lo esencial

E.XXXXXXXX XXXXXXX